Ф. Бернет

ЦЕЛОСТНОСТЬ ОРГАНИЗМА И ИММУНИТЕТ

ИЗДАТЕЛЬСТВО
«МИР»

THE INTEGRITY OF THE BODY

A Discussion of Modern Immunological Ideas

F. M. BURNET, f. r. s.

The Walter and Eliza Hall Institute
of Medical Research, Melbourne, Australia

HARVARD UNIVERSITY PRESS

Cambridge 1962

Ф. Бернет

ЦЕЛОСТНОСТЬ ОРГАНИЗМА И ИММУНИТЕТ

Перевод с английского
А. М. Оловникова

* * *

Под редакцией и с предисловием
чл.-корр. АН СССР
В. Л. Рыжкова

ИЗДАТЕЛЬСТВО «МИР»
Москва 1964

Книга принадлежит перу одного из виднейших современных вирусологов, лауреата Нобелевской премии Ф. Бернета.

Автор в популярной форме излагает новейшие данные в области одной из важнейших проблем современной биологии и медицины — проблемы иммунитета, рассматривая ее с общебиологических позиций.

Особое внимание уделено мало освещенной в нашей литературе клонально-селекционной теории иммунитета, творцом которой является сам автор.

Книга предназначена для биологов и врачей всех специальностей, а также для студентов — медиков и биологов.

Редакция биологической литературы

ПРЕДИСЛОВИЕ К РУССКОМУ ИЗДАНИЮ

Ф. Бернет — крупный австралийский микробиолог и исследователь вирусов. Он хорошо известен и в нашей стране, в особенности своими работами по генетике вируса гриппа и своей книгой о природе вирусов, переведенной на русский язык [1]. Однако Бернет не только исследователь вирусов. Начиная с 1949 г. он выступает с рядом работ по теории иммунитета [2]. Именно за эти работы Бернету вместе с Медаваром в 1960 г. была присуждена Нобелевская премия. В цитированной выше книге [2] на основе чисто теоретических соображений был сделан вывод, что способность организма отличать «свой» белок от «чужого» приобретается в процессе эмбрионального развития. Отсюда следовало, что чужой белок, введенный зародышу, должен был создать у него своеобразную «привычку», и организм, развившийся из такого зародыша, должен был обладать толерантностью к данному типу белка, т. е. не должен реагировать на него выработкой антител. Он признал бы этот белок «своим», а не «чужим». Медавар экспериментально подтвердил это предвидение Бернета. Именно эти работы названных ученых и были удостоены Нобелевской премии.

За последние годы Бернет опубликовал несколько книг, в которых он излагает свою теорию иммунитета [3, 4, 12]. Книга, русский перевод которой предлагается вниманию читателя, представляет собой наиболее популярное, мастерски выполненное изложение этой теории. Книга интересна уже по одному тому, что на русском языке нет популярных книг о новейших открытиях в области иммунитета; между тем эти открытия имеют большое общебиологическое и медицинское

значение и не могут не интересовать широкий круг читателей. Книге Бернета придает особый интерес то, что она принадлежит перу одного из крупных представителей определенного направления в учении об иммунитете. Впрочем, последнее обстоятельство является одновременно и слабым местом книги, так как делает ее несколько односторонней. Бернет оставляет без внимания целый ряд вопросов, которые, как нам казалось, он обязан был осветить.

В книге вовсе отсутствуют данные о роли нервной системы в иммунитете, в то время как советскую научную общественность эти вопросы в течение многих лет особенно сильно волновали. А. Д. Сперанский [5] создал целую школу, которая рассматривает выработку антител как специфический нервно-рефлекторный механизм [6, 7]. Не меньше внимания значению нервной системы в иммунитете уделяли и другие советские ученые — П. Ф. Здродовский [8] и А. Д. Адо [9]. Этим исследователям, однако, удалось показать, что влияние нервной системы не носит специфического характера; она выступает лишь в роли регулятора интенсивности иммунологической реакции. С тех пор как прочно установлено влияние кортизона на иммунологическую реактивность, можно считать также установленными пути, по которым осуществляется связь между нервной системой и органом иммунитета — лимфоидной тканью, развитие которой регулирует кортизон, поскольку выделение кортизона так же, как и других гормонов, прямо или косвенно находится под контролем нервной системы.

Вторым пробелом в книге, претендующей на рассмотрение иммунитета в общебиологическом аспекте, следует считать то, что в ней вовсе не упоминаются работы тех. эмбриологов, которые ищут в реакциях между антигеном и антителом объяснение ряда фактов эмбрионального развития. Освещение этих вопросов читатель может найти в русской литературе [11].

Пожалуй, любую книгу нетрудно критиковать, выискивая все то, чего в ней нет, поэтому правильнее будет обратиться к самому содержанию книги. В центре внимания автора стоит клонально-селекционная тео-

рия иммунитета. Эта теория исходит из двух допущений. 1. Популяция лимфоцитов в организме гетерогенна; она состоит из большого числа разных клонов, отличающихся между собой — разные клоны вырабатывают антитела, реагирующие с различными антигенами. 2. Согласно новому варианту теории, которого Бернет придерживается и в настоящее время, разные клоны лимфоцитов возникают путем мутации, безотносительно к действию антигена; последний же служит лишь фактором отбора.

Первое из этих положений получает подтверждение в эксперименте. Так, удалось показать, что отдельные клетки лимфоидной ткани по большей части вырабатывают только какой-нибудь один сорт антител. Что касается второй части теории Бернета, в которой постулируется предсуществование клеток, вырабатывающих разные сорта антител, то она носит чисто умозрительный характер. В настоящее время нет фактических данных ни в пользу этой гипотезы, ни в пользу другой, которая предполагает, что разные клоны лимфоцитов возникают под влиянием антигена и затем приобретенный таким образом признак наследуется. Медавар придерживается этой второй точки зрения, да и сам Бернет думал раньше именно так [2, 12]. Создается впечатление, что автор испугался впасть в «ламаркистскую ересь». Строки, посвященные в книге этому вопросу, звучат неубедительно. Теперь мы уже не можем считать, как это думает Бернет, что внешние условия только ускоряют процесс мутирования; напротив, в ряде случаев хорошо известно, как именно то или другое воздействие вызывает мутации. Так, азотистая кислота вызывает их, окисляя аминогруппы пуриновых оснований, гидроксиламин — разрушая пиримидиновые основания нуклеиновой кислоты и т. д. Разные мутагены вызывают мутации различного типа с неодинаковой частотой, и, следовательно, нельзя вовсе отрицать известную специфичность в действии мутагенов. Помимо всего этого, Бернет забывает о том, что лимфоидная ткань находится в развивающемся многоклеточном организме. Процесс дифференцировки клеток является, пожалуй, самым достоверным примером передачи по

наследству приобретенных признаков. Даже после того, как ткани многоклеточного организма претерпевают в изолированных культурах известную дедифференцировку, они все же сохраняют целый ряд особенностей, приобретенных ими во время зародышевого развития организма как целого.

Раз уж автор упоминает традиционное противопоставление селекционной теории неодарвинизма ламаркизму, то придется сказать несколько слов и по этому вопросу. Как известно, Дарвин различал определенную и неопределенную изменчивость. Определенная изменчивость охватывает все или большую часть организмов, обитающих в данных условиях и изменяющихся в одном направлении. При неопределенной изменчивости изменения происходят в самых разных направлениях. Последний род изменений получил в современной науке название *мутаций.* В литературе сложилось неправильное отождествление вопроса о так называемой передаче по наследству приобретенных признаков с вопросом о передаче по наследству определенных изменений. Можно считать доказанным, что определенные изменения в том смысле, какой вкладывал в это понятие Дарвин, не наследуются, и поэтому на эволюционный процесс они могут влиять только косвенно. Наследуются только неопределенные изменения — мутации. Из этого, однако, не следует, что мутации всегда неадекватны мутагенному воздействию. Напротив, в микробиологии постепенно накапливается материал, позволяющий предполагать, что мутационные изменения могут в ряде случаев носить вполне адекватный, специфический приспособительный характер, оставаясь спонтанными и единичными и в этом смысле, если угодно, случайными. Таким образом, автор предисловия думает, что в настоящее время традиционный спор между мутационной теорией и теорией «передачи по наследству приобретенных признаков» в значительной мере снят развитием науки и, вероятно, скоро будет снят полностью. Поэтому понятно, как архаически звучат рассуждения Бернета о «ламаркистской ереси».

В связи с затронутыми здесь вопросами хочется обратить внимание на особый эволюционный смысл

основного органа приобретенного иммунитета — зобной железы (тимус). Именно здесь формируются клетки, мигрирующие в дальнейшем в разные органы и ткани и способные давать клоны, вырабатывающие разного рода антитела. Популяцию клеток зобной железы, а также клеток костного мозга и лимфатических узлов невольно хочется сравнить с популяцией бактерий или каких-либо других низших организмов. Непрерывное размножение, непродолжительность жизненного цикла способствуют накоплению в таких популяциях многочисленных мутаций, вследствие чего эти популяции как бы резервируют в себе разнообразные типы клеток «на всякий случай жизни». При изменившихся условиях в популяции может получить перевес клон, бывший ранее подавленным, который теперь вдруг получил более благоприятные условия для развития и, выступая на первый план, может спасти всю популяцию от гибели. Это делает популяцию микробов в высшей степени буферной, лабильной и легко приспособляющейся к неблагоприятным условиям.

Представляет большой интерес, что высшие формы жизни — позвоночные животные — через всю эволюцию пронесли в себе относительно автономную буферную систему малодифференцированных клеток, какой является популяция клеток зобной железы и других лимфоидных тканей.

Можно пожалеть, что Бернет делает в книге некоторые социологические экскурсы, так как читателю становится очевидным, как мало автор к ним подготовлен. Не без удивления мы узнаем из книги, что дети теперь уже будто бы не умирают от голода. Очевидно, Бернет имеет в виду только социалистические страны и привилегированные классы капиталистического общества, забывая о бедняках и о народах, лишь недавно освободившихся из-под империалистического ига или еще находящихся под ним. Остальные социологические рассуждения Бернета основаны только на опыте капиталистического общества, в котором жажда наживы может превратить в источник массовых отравлений даже успехи химии в синтезе новых лекарств, а искусственная задержка роста производительных сил

создает постоянный страх перед будто бы угрожающим человечеству перенаселением.

Возвращаясь к вопросам иммунитета, нельзя не отметить, что сам автор клонально-селекционной теории отдает себе отчет в ее незаконченности; он хорошо знает, например, что не все антигены, действию которых подвергся зародыш, вызывают толерантность. Вот как можно формулировать современное состояние теории иммунитета словами самого Бернета: «Современные иммунологические теории большей частью слишком просты, слишком механистичны по форме, чтобы быть биологически вероятными. Это в такой же мере действительно для теории селекции клонов, как и для классической инструктивной теории. Раньше или позже иммунологическая теория должна быть создана на эволюционной основе. Настоящая попытка развить подобный подход является лишь пробной» [13].

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Бернет Ф., Вирус как организм, ИЛ, М., 1947.
2. Burnet F., Fenner F., Production of antibodies, Macmillon, Melbourne, 1949.
3. Burnet F., Enzyme, Antigen and Virus, Cambridge University Press, 1956.
4. Burnet F., The clonal selection theory of acquired immunity, Cambridge, 1950.
5. Сперанский А. Д., Элементы построения теории медицины, ВИЭМ, М., 1935.
6. Нервная трофика в теории и практике медицины, ВИЭМ, М., 1936.
7. Гордиенко А. Н., Нервно-рефлекторный механизм выработки антител и регуляция фагоцитоза, Медгиз, М., 1954.
8. Здродовский П. Ф., Проблемы инфекции, иммунитета и аллергии, 12-е перераб. изд., Медгиз, М., 1963.
9. Адо А. Д., Антигены, как чрезвычайные раздражители нервной системы, Изд. АМН СССР, М., 1952.
10. Токин Б. П., Иммунитет зародышей, Л., 1955.
11. Вязов О. Е., Первичная иммунологическая реактивность и ее морфогенетическая роль, «Усп. совр. биол.», т. 56, вып. 2, стр. 249—264, 1963.
12. Burnet F., Immunity as an aspect of general biology в сб. Mechanisms of antibody Formation, Prague, 1962.
13. Бернет Ф., Теория иммунитета, в сб. «Наука и человечество», стр. 281, 1962.

В. Л. Рыжков

ПРЕДИСЛОВИЕ АВТОРА

Для кого написана книга и что побудило автора написать ее? На такие вопросы обычно нелегко ответить. Я сказал бы, пожалуй, что написал ее, прежде всего, для того, чтобы дать такую информацию об иммунологии, какую мне самому хотелось бы получить, если бы я был ботаником, генетиком или врачом и интересовался этой наукой не менее живо, чем специалист-микробиолог. Есть и другая важная причина. Я не преподаю в университете, но знаю, что нет лучшего способа глубже разобраться в собственном предмете, как объяснить его кому-нибудь возможно проще. Каждый ученый, преподает он или нет, вероятно, увлечен своим делом и должен иметь аудиторию, на суд которой он мог бы предлагать осеняющие его идеи, как бы скромны они ни были.

Я стремился показать здесь, что проблема иммунитета не сводится лишь к защите от инфекционных болезней; проблема эта имеет более глубокие и интересные аспекты. Величайший смысл иммунитета, по-видимому, заключен в той роли, которую он играет в процессах, направленных на поддержание структурной и функциональной целостности любого сложного организма.

Квинтэссенцией книги и является как раз рассмотрение этой стороны иммунитета, в основу которой положено требование постоянства химического и клеточного состава внутренней среды организма. Уже более 35 лет я работаю в области иммунологии и все это время особенно внимательно слежу за тем, как эта наука перерастает частные запросы клиники, приобретая выдающееся значение для всей биологии.

Повышенный интерес к иммунологии проявляют в настоящее время все, кто сталкивается в своей работе с теоретическими основами биологической науки. Специфические возможности антител, как «биологически меченных» белков, используют генетики и биохимики для уяснения процесса, посредством которого закодированная в хромосомах информация реализуется в конечном счете в синтезе активных белков, необходимых для функционирования организма. В других биологических дисциплинах известны, кроме того, и иные многочисленные специальные применения иммунологии.

Хочется верить, что этот очерк теорий и фактов из области иммунологии окажется полезным не только тем, кто непосредственно связан с биологией, но и тем, чьи профессиональные интересы далеки от нашей науки. Для понимания книги читателю будет достаточно элементарных знаний по химии и биологии; никаких специальных сведений из области медицины ему не потребуется.

Ф. Бернет

* *
*

1. Исторический очерк

История изучения иммунитета восходит к глубокой древности. Матери и сиделки, вероятно, с незапамятных времен знали, что такими детскими заболеваниями, как ветряная оспа, корь или свинка, люди болеют, как правило, один раз в жизни. Но на серьезные размышления об иммунитете навела, по всей вероятности, оспа: народ приметил, что люди с рябыми лицами никогда не заболевают повторно этой страшной болезнью, как бы жестока ни была эпидемия. На подобных наблюдениях основаны два главных постулата, характеризующих инфекционное заболевание, — постулат о специфичности возбудителя и постулат о специфичности иммунитета. Не случайно экспериментальная работа в области иммунологии (и в области вирусологии) началась со знаменитого опыта Дженнера с «гноем» из пальца молочницы Сары Фелпс.

Известны были и другие факты, которые могли натолкнуть исследователей на мысль об иммунитете еще до развития экспериментальной биологии. В XVII—XIX вв. любому губернатору и военачальнику в Вест-Индии или на Западном побережье Африки было

хорошо известно, какое огромное число переселенцев, прибывающих из Европы, гибнет от желтой лихорадки, тогда как местные жители, в том числе и европейцы, не заболевали.

Причина такого иммунитета оставалась неизвестной, ведь тогда даже не умели дифференцировать друг от друга желтую лихорадку, малярию и другие подобные тропические заболевания. Большинство авторов считали, что резистентность к заболеванию возникает в процессе акклиматизации, а если удалось выжить после желтой лихорадки, то вопрос об акклиматизации — дело почти решенное. Было известно, что у детей желтая лихорадка протекает обычно в значительно более легкой форме, чем у взрослых. Сохранилась запись о первой эпидемии желтой лихорадки на североамериканском континенте (в Юкатане в 1648 г.): «Сильный, молодой и здоровый погибал первым. Детей умирало значительно меньше, чем взрослых и стариков. Бог щадил юных, невинных и наказывал за грехи взрослых».

Те, на чьей памяти происходила пандемия испанки 1918—1919 гг., вспомнят, что и тогда умирали в основном здоровые и крепкие молодые мужчины, а дети и лица старше 40 лет заболевали реже.

В данной книге красной нитью проходит мысль о необходимости объяснить иммунологические явления с общебиологических эволюционных позиций. Прежде всего нужно убедиться в том, что иммунитет представляет собой свойство, оказавшее существенное влияние на выживание в прошлом, что он возник в результате какого-то специфического давления отбора, а не появился более или менее случайно, в связи с какой-либо соматической функцией или требованием эволюции. Мы получили бы прямое и веское указание относительно значения иммунитета в борьбе за существование, окажись общим правилом упоминавшийся выше факт, что инфекционное заболевание, легко переносимое в раннем детстве, может быть смертельным для непереболевшего им взрослого. В случае болезни типа желтой лихорадки вступает в действие еще и иммунитет матери. Новорожденный обладает защитными факто-

рами, полученными им из крови матери. В течение первого года жизни этот иммунитет обычно ослабевает и почти исчезает; однако в очагах инфекции многие дети успевают заразиться в то время, когда они еще не совсем утратили свой пассивный иммунитет, что, вероятно, и позволяет им приобрести активный иммунитет, оставаясь клинически здоровыми.

Утверждая, что иммунитет развился как фактор, способствующий выживанию организмов, мы должны объяснить, почему люди, подобно большинству стадных животных, страдают от разнообразных паразитарных заболеваний. Между микроорганизмами, вызывающими желтую лихорадку, сифилис, туберкулез, микозы или трихинеллез, очень мало общего, и потому вряд ли удачный способ борьбы с одной инфекцией мог оказаться пригодным при всех прочих. В ходе эволюции природа, очевидно, пошла на компромисс, чтобы создать оптимальный механизм иммунитета, который давал бы в итоге наибольшие шансы на выживание в обычной обстановке. Наше внимание направлено главным образом на род человеческий, и я часто думаю, что главным фактором, определившим иммунологическую эволюцию человека, вполне могла быть среда, окружавшая наших далеких предков в джунглях. Если учесть распространение и образ жизни человекообразных обезьян, то приходишь к выводу, что основная часть эволюции человека протекала в тропических лесах. Развитие обычно прослеживают от каких-то мелких неспециализированных млекопитающих через формы, примерно соответствующие землеройкам, лемурам, низшим обезьянам и человекообразным обезьянам, до человека. На всех этапах эволюции животным приходилось контактировать с возбудителями вирусных и протозойных заболеваний, переносимых комарами и другими кровососущими насекомыми. Современные человекообразные обезьяны не относятся к истинно стадным животным, они держатся семьями или небольшими группами, и, следовательно, распространение инфекций путем непосредственного контакта у них ограниченно. В наши дни корь поддерживается только в больших коллективах и угасает в маленьких

изолированных группах. Пожалуй, не случайно, что при поисках эволюционного объяснения иммунологических явлений прежде всего привлекает внимание именно желтая лихорадка. Естественным резервуаром, в котором поддерживались инфекции типа желтой лихорадки и других трансмиссивных заболеваний, поражающих не один вид животных, могли служить и какие-либо редкие обитатели тропических дебрей. Подобные инфекции, очевидно, были типичными для всей эволюции человека как млекопитающего.

А вот иной эволюционный аспект, о котором тоже не следует забывать: при адаптации должны были использоваться уже имеющиеся возможности. Любые приспособления для защиты от микроорганизмов должны были быть согласованы с особенностями метаболизма, строением кровеносных сосудов, характерной для позвоночных системой кровообращения, а также со строго ограниченными возможностями регенерации клеток и тканей, погибших или необратимо измененных болезнью и прямым повреждением. Когда-нибудь мы поймем до конца, как рождалось в филогенезе гармоническое сочетание защитных и других процессов, протекающих в организме человека; настанет день, когда мы поймем и интимный механизм иммунитета. Но пока еще до этого далеко. В иммунологии, как и в большинстве других разделов биологии, до сих пор нет всеобъемлющей концепции, которая объяснила бы разнородные проявления иммунитета, наблюдаемые нами и в лаборатории и в повседневной жизни. Но обобщающие идеи всегда нужны, и уже созданы общие теории иммунитета, часть из которых мы в этой книге и постараемся обсудить. Читатель убедится, что, к сожалению, ни одну из них нельзя признать вполне удовлетворительной. Некоторые элементы этих теорий нашли свое место в нашей современной концепции иммунитета.

Из истории эпидемий оспы и первых попыток иммунизации против нее известно, что в 18-м столетии в Англии оспа была основной детской инфекцией, и народ проявил огромный интерес к методу вариоляции, который привезла из Константинополя знаменитая

леди Монтегю, известный «синий чулок». Вариоляция состояла во введении в кожу детям гноя из пустул больных, у которых оспа протекала в легкой форме. В большинстве случаев у ребенка появлялись стертые симптомы болезни и оставалось несколько рябин, а в итоге возникал стойкий иммунитет. В конце XVIII в. метод широко обсуждался в кругах интеллигенции, и все это натолкнуло Дженнера на мысль отнестись со вниманием к народной молве о том, что в Глочестершире молочницы не болеют оспой. Он проверил эти наблюдения в небольшой серии опытов, положив тем самым начало экспериментальной иммунологии. Опыт Дженнера бессмертен, но ведь это было лишь отрывочное исследование. Когда Дженнер представил отчет в *Phylosophical Transactions* Королевского общества, редакторы, по-своему справедливо, сочли, что доказательств для его широких обобщений недостаточно, и отказали в публикации. Дженнер сам опубликовал свой труд, стал знаменитым, а остаток жизни провел в борьбе за приоритет и награды. История вакцинации не слишком поучительна, ведь до сих пор мы не знаем, какой именно вирус мы применяем сейчас для прививок — потомок ли это дженнеровского вируса коровьей оспы или ослабленный в поколениях вирус оспы человеческой. И все же факт остается фактом, что параллельно с введением массовой вакцинации оспа в Европе почти исчезла, а ее место среди причин детской смертности от инфекций заняла корь.

Уже к 1859 г. медики отлично знали, что ослабленная форма инфекции создает специфическую устойчивость к ее вирулентной естественной форме. В трудах Пастера, Коха и их современников рождалась новая наука — медицинская бактериология; становилось все более очевидным, что одни и те же принципы применимы к разнообразным микроорганизмам. Пастер сделал первый шаг в изучении куриной холеры — бактериальной инфекции домашней птицы, вызываемой *Pasteurella avisepticus*. Бактерия хорошо росла на простом курином бульоне, и инъекция малых доз чистой культуры убивала всех подопытных цыплят. Пастер обнаружил, что если цыпленку ввести очень старую

культуру, простоявшую без употребления несколько месяцев, то болезнь протекает в несмертельной, ослабленной форме или вообще не проявляется. То ли случайно, то ли озаренный гениальной идеей, Пастер заразил переболевших птиц теперь уже вирулентной культурой, и все они выжили. Ученый быстро установил воспроизводимость этого эффекта и всю свою дальнейшую научную деятельность посвятил разработке аналогичных методов для получения «ослабленных» форм патогенных бактерий или вирусов, вызывающих сибирскую язву, рожу свиней и бешенство. По этому пути медики идут до сих пор. Наиболее важной модификацией принципов Пастера явилось, пожалуй, использование убитых бактерий или вирусов для имитации ослабленной формы болезни; кроме того, чрезвычайно ценным оказалось использование генетических методов при создании ослабленных культур инфекционных агентов. Эти темы, однако, не имеют прямого отношения к изучению природы иммунитета; целесообразнее заняться экспериментами, которые были направлены на выяснение сущности защитных процессов организма.

В 80-е годы XIX в. были выдвинуты две противоположные идеи. Несколько авторов обнаружили, что сыворотка крови способна убивать определенных бактерий. Сперва внимание было обращено на бактерицидность нормальной сыворотки, но затем стало ясно, что после экспериментального заражения бактериальной культурой сыворотка подопытных животных приобретает новые свойства. Отмечалось, что при добавлении сыворотки бактерии иногда разрушаются, а иногда, оставаясь живыми, почему-то склеиваются друг с другом. Это новое свойство приписали тогда еще гипотетичной группе веществ, содержащихся в сыворотке и названных *антителами*. Опыты вскоре показали, что антитела, образующиеся после экспериментального заражения, обладают определенной специфичностью: они агглютинируют или разрушают бактерии лишь того вида, который вызвал заражение. Не удивительно, что специалисты, изучавшие антитела, пришли к заключению об их ключевой роли в иммунитете. Другая груп-

па ученых во главе с Мечниковым обратила внимание на способность лейкоцитов, содержащихся в крови и иных жидкостях организма, поглощать и разрушать бактерии. В конечном счете, как это часто бывает, обе группы оказались правы, и приблизительно к 1920 г. выяснилось, что защита от бактериальной инфекции является функцией белых клеток крови, причем фагоциты действительно поглощают и разрушают бактерии, но этот эффект во много раз усиливается, если на поверхности бактерии адсорбированы антитела из сыворотки иммунного животного.

В наши дни, когда широкое распространение получили сульфамидные препараты и антибиотики, уменьшился интерес к частным деталям противобактериального иммунитета. Здесь далеко еще не все открыто, но эта работа не имеет большого значения для медицинской практики, и немногие теперь занимаются ею. Вряд ли уже повторится та волна исследований антибактериального иммунитета, какую мы наблюдали с 1917 по 1942 г., когда работу по изучению пневмонии и иммунитета к ней возглавлял в Рокфеллеровском институте Эвери.

С появлением сульфамидов и пенициллина крупозная пневмония почти исчезла из клиник, а ведь совсем недавно Ослер называл ее полководцем могильщиков. Сорок лет назад в каждой больничной палате при учебных клиниках лежало по нескольку больных с жестокой пневмонией, с распространенным поражением легких и сильной лихорадкой. Смерть уносила до двадцати процентов этих несчастных. Необходимость выяснить природу пневмонии и найти средства борьбы с ней вызвала к жизни многочисленные работы по изучению этой инфекции. Пневмококк как заразное начало был хорошо известен. Задача состояла в том, чтобы понять, как микроб вначале преодолевает естественную сопротивляемость легкого и почему он гибнет позже, когда больной выздоравливает, приобретая иммунитет. Если выразить в двух словах суть открытия, стоившего 25 лет работы, то нужно сказать, что главным явилось осознание важнейшей роли вещества капсулы, окружающей пневмококк. Эта капсула состоит

из полурастворимого полисахарида, напоминающего камедь, и свойства этой камеди определяют иммунологический «тип» микроба и течение болезни. Антитело эффективно только в том случае, если оно соответствует типу пневмококка. В организме больного микроб размножается, в кровь поступает большое количество полисахарида из его капсулы, и все антитела расходуются на нейтрализацию свободного антигена. Только если антитела синтезируются в избытке, их может хватить и на то, чтобы покрыть поверхность самих пневмококков и тем самым сделать их добычей фагоцитов. В старину именно этот традиционный переломный момент в острой пневмонии, когда начинало проявляться действие активного иммунитета, называли «кризисом».

Об иммунитете обычно задумываются в связи с потребностями клиники; вот почему другим толчком к развитию исследований в интересующей нас области послужило обнаружение того, что ряд бактерий выделяет в организм больного растворимые и легко диффундирующие токсины. Классическими в этом смысле являются возбудители дифтерии, столбняка и ботулизма. В 1890 г. Беринг и Китазато установили возможность получения антитоксинов, нейтрализующих растворимые токсины. Это было первым шагом в более утонченном подходе к иммунитету, теперь уже с химических позиций. Главной фигурой в этой области вскоре стал Эрлих, а его количественные эксперименты с токсином и антитоксином послужили основой для разработки иммунологических идей. Теория боковых цепей, предложенная самим Эрлихом, была первой хорошо обоснованной теорией в этой области. По специальности химик-органик, он особенно заинтересовался возможностью достаточно точно количественно титровать токсин и антитоксин. Факты свидетельствовали о том, что: 1) поступление токсина в организм стимулирует выработку обезвреживающего антитоксина и 2) антитоксин химически реагирует с токсином, нейтрализуя его активность. Эрлих добавил третий постулат: токсин отравляет клетку, соединяясь с «боковыми цепями» гигантских молекул, из которых, как он пола-

гал, состоит протоплазма. Если блокировано слишком много боковых цепей, клетка не может питаться и гибнет. Но если токсин поступает в небольших количествах, то, по Эрлиху, перепроизводство боковых цепей компенсирует физиологическую недостаточность, а их избыток выделяется в кровь, где они и играют роль антитоксина. Основные положения теории Эрлиха в настоящее время устарели, анализ или опровержение его аргументов уже ничего не даст. Тем не менее один из аспектов его гипотезы весьма важен, и в нем необходимо разобраться, чтобы понять значение последующих теорий. Это предположение о том, что структура антитела повторяет соответствующую структуру, имеющуюся в определенных группах клеток организма, и специфичность антитела, быть может, обусловлена генетически. Токсин потому и «отравляет», что соединяется с комплементарным участком генетически детерминированной структуры чувствительной клетки.

С 1890 г. началось систематическое изучение эффектов, вызываемых разнообразными веществами, вводимыми в организм подопытного животного. Становилось очевидным, что не только бактерии и бактериальные яды вызывают образование антител. Сыворотка или эритроциты другого вида животных и даже очищенный белок, например кристаллический яичный альбумин, оказались высокоантигенными. Более того, в 30-х годах Ландштейнер показал, что, присоединяя небольшие химические группировки к белку, можно создавать искусственные антигены, вызывающие образование антител как против введенной химической группировки, так и против белка-носителя. Это, казалось, заставляет отбросить все идеи о предобразованности антител, якобы, имевшихся в организме до введения стимулирующего вещества (это вещество стали именовать антигеном). В 1937 г. Ландштейнер выдвинул предположение, согласно которому чужеродное антигенное вещество поглощается фагоцитирующими клетками и служит в них структурой, или матрицей, для образования молекул глобулина. Каждая из этих молекул несет по два центра, точно комплементарных активным участкам, или детерминантам, соответствующе-

го антигена. Несмотря на позднейшие модификации, сама эта гипотеза фактически оставалась забытой до 1956 г.

Последние годы стало модным делить теории иммунитета на «селективные» и «инструктивные», и надо сразу указать, что теории Эрлиха и Ландштейнера, как и их современные варианты, принадлежат соответственно к этим двум противоположным группам. Селективная теория отводит антигену пассивную роль — запуск уже готового механизма, а инструктивная теория предполагает, что антиген вызывает образование в клетке новых специфических структур.

Постепенно становилось ясным, что роль клеток не ограничивается фагоцитированием проникших в организм бактерий — процессом, в общем-то мало специфичным. Весьма важными оказались два феномена — туберкулиновая реакция и анафилаксия. Введение небольшого количества белка туберкулезной палочки (туберкулина) в кожу человека или морской свинки, пораженных туберкулезом, вызывает реакцию замедленного типа, проявляющуюся через 18 или 24 *час* в виде покраснения и припухлости этого участка кожи. По существу такую же реакцию вызывают многие другие инфекции и разнообразные химические раздражители. Этот феномен, названный «реакцией гиперчувствительности замедленного типа», напоминает своей высокой специфичностью реакции, характерные для антител. Положительная реакция на туберкулин свидетельствует о том, что испытуемый болен (или болел) туберкулезом. Аналогичная проба с другим реагентом (так называемая проба Фрея) позволяет выявить лиц, зараженных вирусами пситтакозно-лимфогранулематозной группы.

Классическую форму анафилаксии впервые описал Теобальд Смит. Решив сэкономить на морских свинках, он для своих экспериментов взял животных, уже побывавших однажды под опытом. Занимался он в это время в основном титрованием дифтерийного антитоксина, которое заключается во введении животному специально приготовленной смеси токсина с антитоксином. Антитоксином служила лошадиная сыво-

ротка, а чужеродный белок, как ни странно, делает морских свинок уязвимыми к последующей инъекции. Введя повторно своим «сэкономленным» свинкам лошадиную сыворотку или смесь ее с токсином, Смит обнаружил, что они резко слабеют и через 1—2 *мин* гибнут при явлениях, напоминающих симптомы острого приступа астмы. Аналогичные реакции, правда с иной клинической картиной, можно получить и на других видах животных; в той или иной форме такая реакция возможна и у человека. Первый контакт с чужеродным белком не оказывает вредного действия на организм, но повторное его введение опасно и может даже привести к смерти. Эта характерная особенность анафилаксии объясняется изменением «иммунологической обстановки» в организме.

Для медицины весьма важными оказались как туберкулиновая реакция, так и анафилаксия; им суждено было стать прототипами целой вереницы клинических и лабораторных феноменов. И хотя многое в них до сих пор остается загадкой, все же ученым постепенно стало ясно, что подобный эффект обусловлен *иммунологически измененными клетками*. Давно уже молчаливо признавалось, что антитела образуются в клетках, но иммунологи интересовались только клетками, захватывающими и переваривающими бактерий,— микрофагами и макрофагами Мечникова. Обнаруженные феномены заставили биологов внимательнее присмотреться к роли клеток в иммунитете. Еще более важным явилось указание на то, что не все проявления иммунитета полезны индивидууму: направленная «не туда, куда нужно», иммунная реакция организма может стать причиной тяжелой болезни.

Чтобы не быть голословным, приведу один простой пример. Начиная с 1941—1942 гг. пенициллин спас миллионы жизней, но примерно тысячу человек он погубил — смерть наступила из-за реакции сенсибилизированного организма на повторную инъекцию препарата. Эта реакция удивительно сходна с анафилаксией, а ведь пенициллин — не белок.

История науки свидетельствует, что интересы иммунологов непрерывно расширялись, и проблема иммуни-

тета к инфекции стала для них лишь частным случаем. Анализ неудач неоднократно приводил к большому успеху; так это было и с анафилаксией.

Чтобы спасти жизнь человека, потерявшего много крови, казалось, нужно просто, соблюдая правила хирургической асептики, перелить ему кровь от здорового донора. Оказалось, однако, что после подобного переливания почти каждый четвертый серьезно заболевал, хотя у большинства все кончалось благополучно. В 1904 г. Ландштейнер показал, что кровь каждого человека относится к одной из трех групп (четвертая была добавлена позже); приблизительно в 1914 г. это открытие нашло применение в клинической практике. Опыт переливания крови постепенно показал, что нет двух людей с одинаковой кровью и редко у кого после повторных переливаний не развивалась хотя бы слабая иммунная реакция.

Обескураживающими результатами окончились попытки заменить больной или поврежденный орган здоровым, взятым от донора или от человека, погибшего в результате несчастного случая. Так, существуют некоторые заболевания почек, неизменно приводящие к смерти, и замена почки, если бы она была возможна, почти наверняка подарила бы обреченному долгую жизнь. Но организм не принимает чужую ткань. Через несколько дней пересаженный орган перестает функционировать, начинается воспалительный процесс и, если больной выживает, трансплантат отторгается.

Современная иммунология со всей определенностью утверждает, что организм принимает за «свое» только то, что генетически идентично заменяемой части. Глубоко веря в успех предприятия, один хирург из Бостона специально разыскал нескольких человек с запущенным заболеванием почек, каждый из которых принадлежал к паре однояйцовых близнецов. Из 6 трансплантаций от донора-близнеца 4 оказались успешными; здоровая почка прижилась, послеоперационные раны зажили, и орган стал нормально функционировать. Создается впечатление, будто организм способен «распознать» собственную индивидуальность и не воспринимает ничего, что несовместимо с ней.

В такое толкование укладывается и объяснение иммунитета против инфекции, но, как показывают все данные современной иммунологии, иммунитет — лишь частный вопрос неизмеримо более широкой и глубокой темы. Иммунология, пожалуй, всегда будет иметь медицинский уклон, но теперь во главу угла ставят изучение аномалий иммунного процесса, приводящих к заболеванию, и меньше внимания уделяется иммунитету против инфекций. В этой монографии подробно обсуждаются оба аспекта, но главному уделено больше места. Не злоупотребляя специальной терминологией, автор стремился обсудить здесь роль защитных сил в поддержании целостности организма.

* *
*

2. Антитела

Когда-то большинство иммунологов считали само собой разумеющимся, что все проявления иммунитета связаны с *антителами*. Этим термином были названы вещества, которые поступают в кровоток, образуясь в организме после проникновения в него других веществ *(антигенов)*, являющихся обычно частью микроорганизма, проникшего тем или иным путем в ткани. Каждому антителу отводилась важная роль в нейтрализации болезнетворной активности микроба — обладателя соответствующего антигена. И поэтому казалось необходимым узнать как можно больше о свойствах антител и, обобщив факты, создать соответствующую концепцию. До самого последнего времени большинство теорий иммунитета были теориями образования и природы антител.

И по сегодняшний день антитела играют крайне важную роль в медицине и ветеринарии. Без критического рассмотрения фактов, касающихся образования антител и их физических и химических свойств, вообще невозможно понять иммунологию. Важно, однако, сразу же подчеркнуть, что трактовка терминов *анти-*

тело, или *антитела*, весьма затруднительна, что иммунитет против инфекции обусловлен не только ими и что существует целый ряд таких аспектов иммунологии, к которым не имеют отношения ни антитела, ни противомикробный иммунитет.

Анализируя значение антител, начнем с дифтерии. Ребенку два или три раза вводят анатоксин (токсоид). Эти прививки уже свыше 20 лет применяются в большинстве цивилизованных стран, и за это время дифтерия, считавшаяся одной из основных причин детской смертности, стала настолько редкой, что теперь многие медики кончают институт, так и не увидев ни одного такого больного. Конечно, дело не только в иммунизации, но ее решающая роль здесь не подлежит сомнению.

Дифтерия является (или являлась) инфекционным заболеванием, связанным с расселением и размножением возбудителя в зеве. Микроб не особенно агрессивен, но выделяет чрезвычайно ядовитое вещество, дифтерийный токсин, который убивает контактирующие с ним клетки и способен оказывать отдаленное повреждающее действие на нервы и на мышцу сердца. Наиболее серьезная опасность связана, пожалуй, с тем, что токсин вызывает некроз клеток, находящихся в непосредственной близости от размножающегося возбудителя. В образующемся участке омертвевшей ткани дифтерийная палочка усиленно размножается и образует новые порции токсина. В результате по миндалинам «ползет» серая пленка — наиболее типичный симптом болезни.

Возбудитель дифтерии был выделен в 1884 г., а несколько лет спустя было показано, что культуры этого микроба содержат токсин — яд, действие которого проявляется и в отсутствие самой дифтерийной палочки. Морские свинки погибали от введения 1 *мл* профильтрованной культуральной среды; во много раз меньшие дозы при введении в кожу кролика или морской свинки вызывали резко очерченную зону покраснения.

В 1890 г. Беринг показал, что после ряда инъекций несмертельных доз токсина животное постепенно приобретает резистентность к яду, а в его сыворотке появ-

ляется нечто, способное нейтрализовать смертоносную активность токсина. Вещество это он назвал *антитоксином*.

В то время о токсине и антитоксине ничего не знали; были знакомы только с их функциональной активностью. В бульонной культуре содержался фактор, определенная доза которого, как правило, убивала морскую свинку на 4-й день. Сто смертельных доз ядовитого бульона, смешанных с 1 *мл* сыворотки иммунизированной лошади, оказались безвредными для морской свинки. Благодаря подобным тестам появилась возможность измерять сравнительную силу антитоксина в различных партиях сыворотки, определяя их пригодность для лечения дифтерии. Этот прием можно было использовать и не зная химических свойств обоих агентов.

Природа токсина и антитоксина постепенно прояснялась; в период с 1890 по 1940 г. были открыты и затем улучшены методы лечения и профилактики дифтерии, и теперь работа в этом направлении четко регламентирована. Имеются еще некоторые неясности в понимании основных феноменов, но в практическом отношении проблема разрешена.

Дифтерийный токсин представляет собой простой белок, построенный только из аминокислот. Молекулярный вес его около 70 000, т. е. вполне типичен для белков. Очищенный продукт чрезвычайно ядовит: в дозе 0,0001 *мг* он смертелен для морской свинки. Сейчас продолжается интенсивное изучение механизма действия дифтерийного токсина на чувствительную клетку и на животное. Весьма возможно, что яд нарушает определенную стадию процесса окисления веществ — источников энергии, необходимой клетке, причем нарушается активность одного или нескольких железосодержащих ферментов. Точный биохимический механизм в данном случае для иммунолога не очень важен. Существенно здесь то, что токсин — это определенный белок, оказывающий сильный и измеримый эффект на подопытных животных.

Источником антитоксина может служить сыворотка иммунизированной лошади; содержание его измеряют

(титруют) с помощью токсина. Применяя современную биохимическую технику, почти всегда можно выделить из жидкостей или тканей организма любой активный агент, если только доступен исходный неочищенный материал и разработан достаточно точный метод измерения биологической активности. Очищенный антитоксин оказался неотличимым в химическом отношении от одного из нормальных компонентов крови, а именно от гамма-глобулина. Различие между очищенным противодифтерийным антитоксином и полученным соответствующим методом гамма-глобулином заключалось лишь в том, что первый взаимодействовал с токсином, а второй нет. И в этом наиболее характерное свойство всех антител: они являются молекулами нормального глобулина с тонким отличием в «структуре», которое еще не охарактеризовано химически, но которое, собственно, и определяет специфичность антитела. Методами физической химии удалось показать, что «нормальный гамма-глобулин» — это на самом деле сложная смесь родственных белков. Такое утверждение требует, как мы увидим ниже, некоторых разъяснений и уточнений, но в целом оно верно и полезно.

Многие из практических и теоретических вопросов иммунитета можно рассмотреть, используя в качестве модели дифтерийный токсин и антитоксин. Начнем с анализа того, что происходит в химической пробирке. Допустим, мы располагаем токсином и сывороткой, полученной после иммунизации лошади. Смешав компоненты в равных количествах, мы видим, как раствор мутнеет и через несколько минут выпадает осадок. Варьируя соотношение компонентов, мы можем приготовить серию проб с одной и той же дозой токсина, но с возрастающим, скажем на 5%, количеством антитоксина. В одной из проб помутнение и выпадение хлопьев наступит быстрее, чем в прочих. Соотношение реагентов в ней оптимально, и, отделив центрифугированием преципитат, можно получить прозрачную надосадочную жидкость, не содержащую ни токсина, ни антитоксина. С помощью соответствующих методик удается показать, что при этом происходит взаимодействие молекул токсина и антитоксина, т. е. типичная

химическая реакция. Здесь имеется целый ряд особенностей, выявляемых новейшими аналитическими методами, но они характерны для реакций осаждения полимеров вообще. Необходимо подчеркнуть, что реакция токсина с антитоксином существенно не отличается от многих других случаев взаимодействия между белковыми молекулами.

В пробе с оптимальным соотношением активного антитоксина и стандартного токсина, где, как уже говорилось, быстрее всего формируется осадок, обычно нейтрализована вся токсичность. Если для данных препаратов отношение, например, двух объемов токсина к одному объему антисыворотки является оптимальным, то смесь из равных объемов токсина, разведенного в 1000 раз, и сыворотки, разведенной в 2000 раз, наверняка останется нейтральной. Введя 0,1 *мл* такой смеси в кожу кролика или человека, мы не получим ничего, кроме небольшого локального порозовения. В то же время инъекция смеси, содержащей вдвое меньше антисыворотки, вызовет обширную гиперемию (покраснение), которая связана с присутствием ненейтрализованного токсина, отравляющего клетки кожи.

Так мы подошли к реакции Шика, применяемой для распознавания естественного или искусственного иммунитета против дифтерии у детей. Токсин разводится так, чтобы в 0,1 *мл* содержалась $^{1}/_{50}$ дозы, смертельной для морской свинки, и вводится в кожу. Покраснение участка кожи, т. е. положительная реакция Шика, развивается через 24 *час* и бывает у тех, в чьей крови нет антитоксина. У ребенка, которому сделаны прививки или который перенес дифтерию, пусть даже в самой легкой форме, в крови должны быть антитела. И если количество антитоксина превышает определенный уровень (около 0,003 антитоксической единицы), то контрольная доза токсина будет нейтрализована и яд не успеет подействовать на клетки. Раньше прививки от дифтерии делали школьникам лишь при положительной пробе Шика, но теперь иммунизируют младенцев, и этой пробой пользуются редко.

Проба Шика была первой ласточкой, возвестившей начало применения иммунологических методов для

диагностики инфекционных болезней. До введения прививок почти каждый школьник несомненно контактировал с возбудителем дифтерии, но лишь незначительное меньшинство по-настоящему заболевало. Остальные оставались здоровыми, а в крови их появлялся антитоксин. Особенно важно, что дети становились невосприимчивыми к бо́льшим дозам и более вирулентным штаммам этого микроба. Для эпидемиологов подобные субклинические инфекции, которые гораздо более распространены, чем выраженные, представляют особый интерес. Не признавая их существования, совершенно нельзя понять естественную историю инфекционного заболевания. Наличие в крови соответствующих антител неоспоримо доказывает, что данная инфекция уже была перенесена. При систематическом ежегодном обследовании можно установить момент перенесения инфекции.

Если сравнить большое число детей разных возрастных групп, то окажется, что число иммунных увеличивается с возрастом, и эта зависимость может очень многое поведать нам об особенностях инфекции, независимо от способа определения антител. Отрицательная реакция Шика имеет то же значение, что и определение $^{1}/_{300}$ единицы антитоксина в крови, но ее применение много проще.

Всем известно, что для прививки против дифтерии пользуются производным токсина, которое обезвреживают путем обработки разведенным формалином. Для нас анатоксин (или токсоид), как назвали это производное, интересен как показатель того, что для создания иммунитета важна не вся молекула. Анатоксин безвреден, но во всех реакциях с антитоксином он взаимодействует аналогично токсину и так же стимулирует синтез антитоксина.

Все до сих пор сказанное, казалось бы, показывает, что реакция токсина с антитоксином столь же проста, как нейтрализация кислоты щелочью. На самом деле, это далеко не так. Не будем останавливаться на таком заурядном факте, как существование «неавидного» антитоксина, дающего при стандартной постановке реакции необычные результаты из-за низкого сродства

реагентов. Кунс и Паппенгеймер в Нью-Йорке, испытывая на студентах-медиках антигенность чистого анатоксина, столкнулись с куда более интересным фактом. У большинства студентов реакция была нормальной, но несколько человек выглядели при этом так, как больные сенной лихорадкой, которым ввели экстракт пыльцы травянистого растения. Как выяснилось, все эти студенты страдали тем или иным аллергическим заболеванием. По окончании иммунизации в их сыворотке присутствовал антитоксин и она полностью нейтрализовала токсин при обычном введении в кожу кролика. Однако при смешивании в оптимальных соотношениях токсина и сыворотки in vitro смесь оставалась прозрачной и не мутнела. У больных с аллергией патологические симптомы появились уже от такой дозы анатоксина, которая совершенно безвредна для нормального организма. На воспаленной коже появлялся характерный волдырь, такой же, как у больного сенной лихорадкой при пробе на аллергию с пыльцевым экстрактом.

Важно напомнить, что антитела, даже будучи получены у животных одного и того же вида против одного и того же антигена, могут отличаться друг от друга. Специфический (активный) центр антитела, с помощью которого оно соединяется с соответствующим антигеном, может быть «встроен» в целый ряд различных молекул растворимого белка и, как мы далее увидим, фиксирован тем или иным способом на поверхности определенных клеток.

Антитела могут быть направлены против самой бактерии или против вырабатываемого ею токсина. Если сыворотку человека, перенесшего бациллярную дизентерию, добавить к культуре штамма, обусловившего заражение, в последней появляются видимые изменения. В присутствии иммунной сыворотки бациллы склеиваются друг с другом при столкновениях, образуя видимые простым глазом комочки, оседающие на дно пробирки (так называемая агглютинация). Нормальная же сыворотка не дает такого эффекта — суспензия остается мутной. Описанная реакция агглютинации применяется не только для того, чтобы констатировать, была ли перене-

сена в прошлом данная инфекция, но и для того, чтобы идентифицировать бактерий.

Антитела вызывают этот эффект, соединяясь с антигенными детерминантами, находящимися на поверхности бактерии или же на сократительных нитях — жгутиках, имеющихся у некоторых подвижных видов микробов. Большинство иммунохимиков полагает, что молекула антитела имеет обычно два активных центра, так что в принципе одна молекула способна связать две бактерии. Комок агглютинированных бактерий с этой точки зрения представляет собой подобие трехмерной решетки, в которой бактерии удерживаются молекулярными мостиками из антител. Некоторые сомневаются в правильности «теории решетки», полагая, что в результате взаимодействия с антителом часть бактериальной поверхности изменяется — уменьшается электрический заряд, что при соответствующей концентрации солей в окружающей среде приводит к «преципитации» бактерий.

Мы не останавливались здесь на патогенезе дизентерии или на том, как бактериолог классифицирует возбудителей болезни по разновидностям и серологическим типам. Тем не менее проблема дизентерии имеет большое значение и повседневно проводится большая диагностическая работа с использованием сыворотки больных или специально для этого иммунизированных кроликов. Проделывая подобную работу, но вдумываясь чуть глубже, чем это требуется для постановки верного диагноза, мы обязательно натолкнемся на факты, имеющие первостепенное значение для теоретической иммунологии.

Допустим, у нас есть дюжина различных культур возбудителей дизентерии и родство их видно из того, что все они в той или иной степени агглютинируются при добавлении определенной иммунной сыворотки. Нам нужно определить, сколько в этой группе типов бактерий. Сначала мы иммунизируем кроликов отдельно теми штаммами, которые могут оказаться прототипами той или иной группы. Для простоты возьмем только одну сыворотку против штамма А. Она вызывает выраженную агглютинацию стандартной суспензии штамма А. «Силу» сыворотки можно измерить, определив конечную степень разведения, при которой еще наблюдается агглютинация

микробов. Если это разведение составляет 1 : 10 000, то обычно говорят, что титр сыворотки равен 10 000. Правильнее в научном отношении измерять не титр, а количество белка антител, достаточное для полной агглютинации, и выражать «силу» сыворотки в милиграммах антител, приходящихся на 1 *мл* сыворотки. Но по причинам, которые будут объяснены ниже, этот метод определения оказывается вовсе не таким точным, как это кажется, и старый простой способ зачастую более надежен. Испытав нашу сыворотку против штаммов B, C, D и E, мы обнаружим, что она агглютинирует и эти штаммы, но менее интенсивно. При агглютинации специфические антитела адсорбируются на бактерии и, следовательно, удаляются из раствора вместе с выпавшими в осадок микробами. Добавив к сыворотке необходимое количество суспензии штамма B и удалив ее затем центрифугированием или фильтрованием, можно получить сыворотку, свободную от этих антител. Испытаем теперь эту абсорбированную сыворотку с исходными штаммами. Она уже вовсе не действует на штамм B, но агглютинация штамма A попрежнему происходит. В табл. 1 показано, что получится, если антисыворотку к штамму A, именуемую здесь «сыворотка A», абсорбировать каждым штаммом отдельно, а также всеми вместе, за исключением штамма A.

Как видно из таблицы, штамм A удаляет все антитела, штамм B эквивалентен штамму E, а смесь штаммов B, C, D, E снимает все перекрестные реакции, лишь слегка изменяя активность сыворотки в отношении штамма, взятого для иммунизации. Ясно, что антитела против штамма A — это не один тип антител («антитело A»), а *популяция,* набор молекул, имеющих одно общее свойство — способность взаимодействовать с компонентами бактериальной поверхности штамма A. Разные элементы популяции сильно отличаются по способности агглютинировать родственные, но разные штаммы. Эта особенность позволяет нам, сняв перекрестные реакции, превратить сыворотку в высокоспецифичный реактив, такой, например, характеристика которого приведена в нижней строке таблицы; он агглютинирует только штаммы, действительно идентичные штамму A.

Аналогичные результаты можно получить, если взять в качестве антигенов родственные вирусы гриппа или два чистых кристаллических филогенетически близких белка, таких, как куриный и утиный яичные альбумины.

Таблица 1

Перекрестные реакции и абсорбция антисыворотки

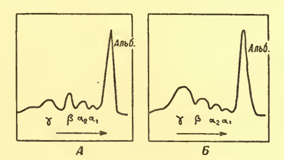
Сыворотка А	Титр антител против соответствующего штамма				
	A	B	C	D	E
Неабсорбированная	10 000	500	5 000	2 000	400
Абсорбированная:					
штаммом A	0	0	0	0	0
штаммом B	10 000	0	5 000	2 000	0
штаммом C	8 000	200	0	500	200
штаммом D	10 000	0	1 000	0	0
штаммом E	10 000	0	5 000	2 000	0
штаммами A, B, C, D и E	5 000	0	0	0	0

Из правила, гласящего, что антисыворотка — это гетерогенная популяция молекул, не существует исключений.

Различия между молекулами антител выявляются даже при простом физико-химическом исследовании. Сыворотка крови — очень сложная смесь белков, небольшого количества солей и следов почти всех важных биохимических соединений, имеющихся в организме. Сывороточные белки можно разделить на фракции различными физическими методами. Чаще других используют электрофорез — метод разделения веществ по скорости их движения в электрическом поле. Используя подходящую методику, мы заставляем сыворотку «рассказывать» о своем составе (фиг. 1). Во фракции гамма-глобулинов найдены самые разнообразные антитела, поэтому практически полезно и не слишком далеко от истины утверждение, что антитела любой специфичности

относятся к категории гамма-глобулинов. Многие иммунологи допускают, что гамма-глобулин вообще состоит только из антител того или иного типа.

В последние годы разработаны весьма усовершенствованные методы выделения белков. Пожалуй, можно сказать, что все более тонкие новые методы позволяют



Фиг. 1. Электрофореграмма нормальной сыворотки *(А)* и сыворотки человека, в организме которого образуется большое количество антител *(Б)*.

Пики соответствуют белковым компонентам с разной подвижностью в электрическом поле. Альбумин *(Альб.)* обладает наибольшей подвижностью и содержится в максимальном количестве. За ним идут глобулины α_1 α_2 β и γ. Антитела находятся главным образом в зоне γ-глобулинов.

разделять гетерогенные популяции белков на субпопуляции с постепенно уменьшающейся вариабельностью. Лишь для высокоспециализированного белка вроде инсулина характерна однородность популяции молекул. Используя метод хроматографии, удается разделить гамма-глобулин на ряд фракций, и антитела обычно присутствуют в нескольких из них.

Для разделения смесей белков используют также специальные ультрацентрифуги. В сыворотке человека, как оказалось, гамма-глобулин состоит из двух главных компонентов — легкого, с молекулярным весом порядка 160 000, и тяжелого, с молекулярным весом, близким к 1 000 000. Одни антитела присутствуют в легкой фракции, другие — в тяжелой.

Знание физических особенностей антител имеет огромное практическое значение для получения антител в высокой концентрации и при этом свободных от многих посторонних и потенциально вредных компонентов, имеющихся в неочищенной антисыворотке. Тем, кого больше интересует биологическая сторона иммунитета, физические и химические особенности антител кажутся не особенно важными. Биохимики, а они уже давно обратились к иммунологии и выдвинули ряд важных идей, сочли, естественно, самым важным изучение химической природы антител. Сейчас нам следует, однако, отложить дальнейшее обсуждение химических проблем до тех пор, пока мы не обратимся к теориям иммунитета, особенно к такой специфически химической теории образования антител, как «инструктивная» теория Полинга.

Оканчивая рассмотрение антител в связи с разными инфекциями, упомянем об антителах против вируса полиомиелита, образующихся при заболевании или иммунизации вакциной Солка[1]. Обычно эти антитела выявляют с помощью реакции нейтрализации. Известное количество вируса смешивают с различными разведениями сыворотки и измеряют содержание ненейтрализованного вируса. Десять лет назад для этого приходилось каждую смесь отдельно вводить в мозг обезьяны и ждать развития параличей. С начала 50-х годов с усовершенствованием методов культуры тканей смесь стали вводить уже в культуры клеток обезьяньей почки. Если в смеси сохранился активный вирус, произойдет заражение клеток и через несколько дней появятся отчетливые признаки поражения. Если же антитела оказались эффективными, никаких изменений в клетках не наступит. С помощью специальных методов в любой пробе сыворотки можно легко обнаружить антитела против трех иммунологических типов вируса полиомиелита, а также измерить их содержание. Антитела к полиомиелиту принципиально не отличаются от других антител. Это сывороточные белки, гамма-глобулины,

[1] А также другими вакцинами. Особенно эффективна для профилактики полиомиелита живая вакцина, изготовляемая в СССР под руководством М. П. Чумакова и других советских вирусологов.— *Прим. ред.*

способные соедняться с поверхностью вируса и таким образом лишать его инфекцнонности. Как нменно происходит нейтрализация, мы не знаем, но это неведение не мешает нам бороться с полиомиелитом.

В общих чертах антитела, циркулирующие в крови,— введены ли онн искусственно в виде гамма-глобулина, или синтезированы самим органнзмом в ответ на вакцинацию по Солку — защищают организм от внруса, мешая ему проникнуть в спинной мозг. В большинстве случаев возбудитель полиомиелита проникает в организм через кишечник и, размножившись в стенке кишечника, переходит в кровь. У некоторых несчастных ребятишек вирус достигает чувствительных к нему областей спинного мозга. Если антнтела успеют нейтрализовать вирус, пока он еще находится в крови, нервная система не поражается. Свободное размножение вируса в стенке кишечника не вредит здоровью ребенка.

Вакцину Солка готовят из вируса полиомиелита, выращенного в культуре ткани, а затем убитого формалином таким образом, чтобы его антигенные свойства по существу не изменились. По техническим причинам фактнческое количество вирусного белка, используемого для иммунитета, очень мало, и, чтобы вызвать достаточный синтез антител, необходимы по меньшей мере три инъекцни. Между второй и третьей инъекцнями целесообразно сделать перерыв в 6—8 месяцев. Трех стандартных введений эффективной вакцины достаточно, чтобы содержание антител у вакцинированных детей стало таким же, как у перенесших естественное заболевание, н значительно более высоким, чем в случаях обычного субклинического заболевания. Практика показывает, что такого количества антител абсолютно достаточно для защиты от заражения и параличей, вызываемых соответствующими типами вируса.

Нет основанні сомневаться в безопасности и эффективности правильно приготовленной вакцины Солка. Несколько сложнее решить вопрос о степени ее антигенности. Поиски лучшего метода иммунизации привелн недавно к созданию «живой ослабленной» вакцины, но связанные с этим проблемы удобнее рассмотреть позже.

Об антителах можно рассказать еще очень многое, причем особо следует подчеркнуть, что существует множество антител, не имеющих ни малейшего отношения к защите организма от инфекционных болезней. До сих пор мы рассматривали антитела, специфичные в отношении вполне определенного агента, поступающего в организм извне,— микроба, вируса, токсина. Защитный эффект антитела обычно можно обнаружить и измерить. Но общая, если так можно выразиться, «иммунологическая обстановка» в организме — вещь более сложная. Глобулины, специфически соединяющиеся подобно типичным антителам с определенными веществами, имеются и в сыворотке животных, которых не подвергали специальной иммунизации. Простейшим примером могут служить группы крови у человека; в следующей главе мы обсудим этот вопрос в связи с другими аспектами иммунологической индивидуальности.

* *
*

3. Группы крови и естественные антитела

Мысль о необходимости переливания крови от здорового человека больному, погибающему от кровопотери, стара, как мир. На этом пути, конечно, было много практических трудностей, некогда казавшихся и вовсе непреодолимыми (например, свертывание крови, загрязнения), но сама возможность трансфузий широко обсуждалась в научных кругах с первых дней создания Королевского общества. Переливание крови стало реальностью и позволило добиться больших успехов лишь с развитием современной медицинской науки, создавшей простые антикоагулянты типа цитрата натрия, разработавшей хирургическую асептику и методы работы с жидкостями в стерильных условиях. Сегодня мы знаем, что переливание крови во многих случаях может быть очень удачным, даже если не проведен специальный подбор донора, не поставлена так называя «проба на совместимость». Однако приблизительно в 25% случаев возможны серьезные осложнения, не исключен и летальный исход.

В 1904 г. Ландштейнер сообщил, что сыворотка одних людей «склеивает» эритроциты других, и показал, что

этот процесс подчиняется ряду определенных правил, зная которые можно предсказать характер реакции на переливание крови. Слегка измененная, его формулировка звучала следующим образом.

Каждый человек относится к одной из четырех групп — AB, A, B, или O — в зависимости от того, какой сывороткой агглютинируются его эритроциты — анти-A и анти-B-сывороткой, только анти-A, только анти-B или же они вообще не агглютинируются. Сыворотка любого индивидуума содержит только те антитела, которые не агглютинируют (не склеивают) его собственные эритроциты. Следовательно, соотношение в крови эритроцитов и этих антител, названных *изоагглютининами*, должно быть таким, как показано в табл. 2.

Таблица 2

Характеристика групп крови человека по системе ABO

Антигены эритроцитов	AB	A	B	O
Изоагглютинины сыворотки	Отсутствуют	Анти-B	Анти-A	Анти-A Анти-B

Это удивительно простая закономерность, но смысл ее до сих пор совершенно не ясен. Находка Ландштейнера сделала безопасным переливание крови, но ведь и до сих пор гематологи то и дело описывают все новые виды осложнений, возникающих при введении одногруппной крови.

Природа иногда создает трудности самой себе. Пример тому — «резусная болезнь». Здесь не место излагать современное понимание всей проблемы Rh-фактора. Попытаемся разобраться лишь в ее самом важном аспекте. Принадлежность данного индивидуума к группе Rh-положительных или Rh-отрицательных детерминирована генетически и зависит от наличия или отсутствия генов D и d в одной из его хромосом. С ними явно связаны две другие аллельные пары, Cc и Ee, но в клинике они редко дают о себе знать, и мы оставим их в покое. Rh-положительными являются люди с генотипом DD или Dd; индивидуумы, у которых ген D отсутствует (т. е. имею-

щие генотип *dd*), Rh-отрицательны. Ген *D* контролирует возникновение таких антигенных структур на поверхности клеток, которые можно обозначить как D или Rh+. Эти структуры высокоантигенны, и клетки Rh+, попав в организм Rh-отрицательного индивидуума, обычно индуцируют синтез антител к фактору Rh. Теоретически антиген, соответствующий генотипу *dd*, может вызвать образование антител у лиц с генотипом *DD*, но это исключительно редкий случай.

Особую важность для медицины антиген D приобретает в связи с серьезным, даже смертельным заболеванием детей, у которых мать «Rh-отрицательна», а отец «Rh-положителен». Если при этом генотип отца *DD*, то все дети от таких браков будут Rh-положительными, при генотипе *Dd* Rh-фактор будет присутствовать у половины потомства.

Известно, что некоторые вещества могут проникать через плацентарный барьер, разделяющий системы кровообращения матери и плода. Клетки плода, отличаясь от эритроцитов матери, несомненно, могут стимулировать синтез антител в иммунологически зрелых лимфоидных клетках материнского организма. При попадании антигена D в организм Rh-отрицательной матери в ее клетках начинается образование соответствующих антител. Так происходит при гемолитической желтухе новорожденных, причину которой видят в том, что эритроциты плода, проникшие в кровь матери, стимулируют в ее тканях образование антител. Подобно любым антителам, последние свободно проходят сквозь плаценту, вызывая сильное повреждение эритроцитов ребенка сразу после рождения. Совсем недавно возникла мысль, что аналогичная клиническая картина может быть вызвана проникновением лейкоцитов матери в кровь плода. Осев в селезенке и костном мозге, они могут синтезировать антитела, повреждающие клетки ребенка. Прямых доказательств пока нет, но, как будет упомянуто позже, имеются косвенные экспериментальные данные. Пока мы будем придерживаться принятого толкования «резусной болезни» как заболевания, вызванного антителами матери, иммунизированной эритроцитами ее собственного генетически отличающегося плода.

Иммунологическая природа гемолитической болезни новорожденных была установлена лишь в 1940—1941 гг. С тех пор описано много тысяч подобных случаев и большое количество других иммунологических расстройств. По современным представлениям мыслимы только три случая встречи чужеродных клеток в крови человека. Первый — беременность; второй — переливание крови. Наконец, третий — слияние систем плацентарного кровообращения двух неидентичных близнецов, так что форменные элементы их крови смешиваются. Осложнения, наблюдаемые при повторных беременностях и при повторных переливаниях крови, дали богатый материал для исследования и по-новому выявили сложный антигенный состав крови человеческой популяции.

Резюмировать можно так. Важнейшей является система АВО, по которой люди делятся на четыре группы. Процент индивидуумов, принадлежащих к той или иной группе, варьирует в зависимости от расы, причем в Западной Европе около 4% людей принадлежит к группе АВ, 47% — к группе А, 6% — к группе В и 43% — к группе О. В сыворотке содержатся агглютинины (естественные антитела) против всех тех антигенов, которых нет на поверхности собственных клеток. При смешивании крови двух индивидуумов, что бывает при беременности или переливании крови, могут выявляться и многие другие иммунологические различия. Их можно классифицировать в связи с группами крови, каждую из которых в свою очередь можно рассматривать как зависящую от группы сцепленных или аллеломорфных генов в определенном локусе одной хромосомы.

Большинство этих систем делятся на типы, встречающиеся с разной частотой, к примеру среди европейцев в простейшей форме «резусной» группы 17% имеют генотип *dd*, 48% — *Dd* и 35% — *DD*. Описано уже десять подобных групп крови, вдобавок известен ряд так называемых частных групп, которые встречаются лишь в отдельных семьях, отличающихся в этом отношении от остальных людей.

Изучение групп крови у человека позволило сделать ряд важных биологических выводов, главный из которых — о генетическом полиморфизме рода человеческого.

Перед генетиком здесь возникает проблема происхождения. Как и почему, например, среди народов Азии гораздо больше людей, кровь которых принадлежит к группе В, чем среди населения Западной Европы?

Перед исследователями, естественно, возник вопрос, нет ли связи между группой крови и выживаемостью организма. Работы велись в двух направлениях. У людей, принадлежащих к группе О, как оказалось, чаще встречается язва двенадцатиперстной кишки, а у лиц с группой А чаще возникают язва и рак желудка. Возможно одно или два подобных сочетания. В другом совершенно независимом цикле работ было показано, что у супругов, кровь которых принадлежит к различным группам, чаще рождаются мертвые или нежизнеспособные дети. Случаи эти, конечно, очень редки, но при статистической обработке достаточно большого материала их всегда можно выявить. Отсюда следует, что группы крови действительно каким-то образом влияют на выживание.

Другой важный фактор — это так называемый дрейф генов, изменение нормального генного баланса, которое бывает, когда небольшая часть исходной популяции, скажем одна семья, кладет начало новой популяции. Такое положение наблюдалось на заре освоения человеком новых континентов. Так или иначе, но современные расы характеризуются отчетливыми различиями в распределении индивидуумов по группам крови; эти различия имеют очень большое значение для антропологов. Действительно, для антропологии и этнографии изучение групп крови дало материал, пожалуй, не менее важный, чем для иммунологии и медицины.

Мы не касаемся здесь антропологических вопросов; в работах по группам крови вырисовывается другая, глубоко волнующая нас проблема — это, говоря словами Медавара, проблема уникальности индивидуума.

Эритроциты не имеют ядра и устроены неизмеримо проще всех прочих клеток организма. И тем не менее любую пробу человеческой крови можно охарактеризовать с точки зрения наличия или отсутствия в эритроцитах более чем 50 антигенных группировок. Вероятность полного сходства по этим иммунологическим показате-

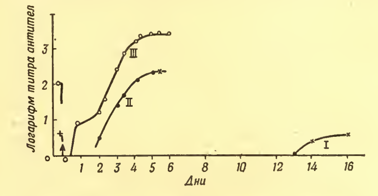
лям любых двух индивидуумов (не являющихся идентичными близнецами) ничтожно мала. Каждый признак обусловлен относительно небольшими химическими группировками в молекулах белков или полисахаридов, которые участвуют в построении поверхности эритроцита. Эритроциты любого типа могут служить антигеном и вызывать появление антител, если они попадают в организм, в котором *нет* эритроцитов данного типа. Впрочем, даже при такой ситуации не обязателен синтез антител.

Все группы крови были установлены на основе иммунных реакций у человека, и можно думать, что, помимо указанных химических группировок, существует по крайней мере еще столько же других, которые тоже проявили бы свою антигенность, не будь они свойственны всем людям без исключения. Вопрос о том, почему не антигенны для организма его собственные химические структуры, является, пожалуй, центральным вопросом иммунологии. Полувековой опыт переливания крови с его трудностями, порой катастрофами, попытками понять и преодолеть их очень многому научил иммунологов. Именно он, пожалуй, помог осознать и сформулировать кардинальный вопрос, касающийся распознавания «своего» и «не своего».

Практика переливания крови помогла поставить еще один вопрос, имеющий общее значение,— речь идет о различии между так называемым первичным и вторичным иммунным ответом. Как правило, в семьях, неблагополучных по Rh-фактору, трагедия ждет не первого или второго ребенка, а обычно третьего по счету или последующих детей. После первичного попадания Rh-положительных клеток материнский организм образует лишь незначительное количество антител, но при этом сенсибилизируется, и повторный контакт приводит уже к более выраженной и опасной реакции. Первый контакт вызывает нечто, аналогичное процессу переоборудования на заводе. Лишь когда оно завершено, завод может начать работать на полную мощность.

Гемолитическая желтуха новорожденных, пожалуй, самым драматическим образом иллюстрирует разницу между первичным и вторичным ответом. Широко изве-

стен и целый ряд других примеров. Так, при иммунизации вакциной Солка третье (последнее) введение обычно производят через 6—8 месяцев после второго, чтобы полностью использовать возможности вторичного ответа. При сложном переломе и опасности заражения столбняком больному вводят только столбнячный анатоксин, если известно, что в прошлом он уже был иммунизирован. При этом рассчитывают на то, что в результате вторичного ответа в его организме образуется достаточно большое количество антитоксина, прежде чем содержание токсина, синтезируемого микробом в ране, достигнет опасного уровня (фиг. 2). Если же больной



Фиг. 2. Различие в характере первичного и вторичного иммунного ответа.

Кролик был иммуяизнрован тремя внутривенными янъекцнями стафнлококкового анатоксина. Ответы былн: слабый я замедленный (*I*), быстрый н ннтенснвный (II и III) спустя 3 н 26 недель (соответственно).

прежде не был иммунизирован, то, поскольку первичный ответ на анатоксин будет слишком медленным, необходимо без промедления ввести готовый антитоксин, т. е. противостолбнячную сыворотку.

Трудно найти аспекты в иммунологии, которые нельзя бы было пояснить примерами из медицинской практики, в частности из области переливания крови. Взять хотя бы историю с юной мисс М., почти половина эритроцитов которой по существу «принадлежала» ее брату-близнецу, умершему в раннем детстве. Как у вполне

здорового донора, у нее взяли кровь, и вот при обычном определении группы крови обнаружилось, что после агглютинации клеток А анти-А-сывороткой в пробе осталось множество неагглютинированных эритроцитов. Вскоре установили, что у этой девушки в крови сосуществовали клетки двух типов: 61% их относился к группе О, а 39% — к группе А. Вдобавок имелось еще два групповых различия, и, основываясь на том, что ее организм «секретировал» вещество типа О, ученые заключили, что ее собственной является группа О, а 39% клеток группы А — это потомки кровотворных клеток, доставшихся ей в наследство от брата. Известны еще две пары близнецов, у которых аналогичным образом «перемешаны» клетки; явление это встречается, как правило, у телят-двоен.

Организм с генетически различными типами клеток именуют химерой; в последние годы отдано много сил искусственному созданию и изучению таких химер. Мы же ограничимся пока экспериментом, поставленным самой природой. Химера возникает, если соблюдены следующие условия: 1) близнецы не идентичны, т. е. происходят из двух отдельно оплодотворенных яйцеклеток, и 2) у них функционирует общая система кровообращения, объединенная в области плаценты; благодаря этому зрелые клетки крови и их предшественники свободно переходят из одного эмбриона в другой. Посторонние клетки при этом благополучно «поселяются» в новом хозяине, хотя хорошо известно, что если бы это произошло после рождения, то они были бы отторгнуты и против них началось бы образование антител, как в случае с гемолитической желтухой новорожденных. Приживление чужеродных клеток, происходящее в эмбриональном периоде, приводит организм в состояние толерантности по отношению именно к этим чужеродным клеткам. Описано много примеров, иллюстрирующих это явление, получившее название *специфической иммунологической толерантности.*

В случае с мисс М., кровь которой принадлежала к группе О, можно было ожидать, что в ее сыворотке присутствуют анти-А- и анти-В-антитела. Однако, если бы у нее были анти-А-антитела, то в результате взаимодей-

ствия с ними клетки группы А элиминировались бы. Фактически же в сыворотке вовсе не было анти-А-агглютинина, и специальные исследования доказали, что в ее организме не образуются и, вероятно, никогда ранее не образовывались антитела этого типа.

Здесь проявляется все тот же принцип — здоровый организм никогда не реагирует иммунологически против своих собственных структур. Если чужеродные клетки проникли в организм плода и по той или иной причине сохранились в организме и после рождения, то организм принимает эти инородные элементы как бы за свои и распространяет строгий запрет, табу, на все направленные против них иммунные реакции. С некоторыми ограничениями сказанное относится и к постороннему белку.

Можно найти убедительные эволюционные причины, объясняющие это явление, но весьма трудно понять механизм, посредством которого распознается «свое» и «чужое». Все старые иммунологические теории оказались тут бессильны, хотя их авторы и понимали важность вопроса. Слова Эрлиха о «боязни самоотравления» несут не больше смысловой нагрузки, чем выражение «природа не терпит пустоты».

Предваряя обсуждение теорий иммунитета, которым мы займемся позже, быть может, стоит уже сейчас сказать несколько слов об эволюционном значении способа распознавания «чужого». В гл. 6 предстоит большой разговор об иммунологической толерантности по отношению к клеткам и пересаженным тканям, а пока рассмотрим более простой вопрос: как организм узнаёт, что попавший в него инфекционный агент — это нечто чуждое и несвойственное ему.

Могут сказать, что никаких объяснений и не требуется. Если вирус повреждает клетки, то, конечно, он автоматически будет распознан как нечто чуждое и вредное. На первый взгляд это кажется аксиомой. Но это отнюдь не так. Существует вирусное заболевание мышей, лимфоцитарный хориоменингит. Для этой инфекции характерно присутствие в организме больших количеств вируса, но никаких антител обнаружить не удается, да и симптомов болезни не наблюдается.

Фактически мы сталкиваемся с двумя типами распознавания. Микроб, впервые попавший в организм, должен быть признан чужеродным. Только после этого начинает создаваться эффективная защита от него (первый тип распознавания). Если человек выздоровел и приобрел иммунитет, то его клетки должны в дальнейшем «распознавать» структуры микроорганизма, вызвавшего заболевание (второй тип распознавания). В связи с этими двумя типами вновь можно подчеркнуть разницу между инструктивным и селективным подходом к иммунитету. Селективная теория доказывает, что оба типа распознавания качественно тождественны и второй тип несравненно эффективнее первого просто потому, что в процесс распознавания вовлекается больше клеток и молекул антител. Сторонники инструктивных теорий, напротив, принимают, что первичное распознавание осуществляется совсем иными средствами, нежели вторичное (иммунное). Некоторые, правда, могли бы заявить, что в первичном распознавании вообще нет нужды. Чужеродные вещества или организмы попадают в клетку, и она становится способной реагировать лишь на повторный контакт с антигеном.

Приняв в предварительном порядке селективную теорию, как лучше отвечающую эволюционным толкованиям, мы должны рассматривать развитие иммунитета как сложный процесс и на каждом этапе связывать его с другими функциями организма. Можно представить себе, что синхронно формировались следующие три главные способности.

1. Способность организма сохранять форму и поддерживать динамическое равновесие, причем поддерживать не только пространственные отношения между клетками, но и процесс обмена. Между прочим, и здесь должны существовать определенные способы «распознавания» того, не нарушились ли эти взаимоотношения, не находятся ли они под угрозой, с тем чтобы вовремя все скорректировать.

2. Способность «признавать» чужеродным любой инфицирующий микроорганизм, проникший в ткани, и использовать это как «сигнал к обороне».

3. Способность к более выраженной реакции при

повторной встрече с антигеном (организмом или чужеродной макромолекулой).

Если действительно существует первичная способность к распознаванию вирусов и бактерий как чуждых элементов, то нужно принять какой-то один из двух основных механизмов. Либо клетки организма и их продукты обладают соответствующей «информацией», позволяющей «констатировать», что структуры агрессора соответствуют рубрике «чужие» в «каталогах их библиотеки». Либо чужеродную поверхность характеризует какая-нибудь деталь, не встречающаяся среди компонентов организма, например группировка, не разрушающаяся ферментами, или конфигурация, хотя и соединяющаяся с гамма-глобулином, но не за счет его активных центров.

В теоретическом или экспериментальном исследовании вопросов распознавания «своего» и «чужого» лучше всего в качестве модели иметь дело с растворимым или клеточным антигенами, взятыми от позвоночных. Использование патогенных микроорганизмов только осложняет работу.

* *
*

4. Иммунные реакции, не связанные с антителами

До сих пор речь шла только об антителах — растворимых белках крови, специфическое взаимодействие которых с соответствующими антигенами можно определять как в пробирке, так и в эксперименте на животном. Согласно современной и, вероятно, соответствующей истине доктрине, иммунитет к повторному заражению обусловлен в первую очередь антителами. Известен, однако, ряд явно иммунологических феноменов, к которым антитела никакого отношения не имеют. Пожалуй, наиболее ярким является пример с *агаммаглобулинемией*. Речь идет о детях, в организме которых не происходит синтеза гамма-глобулина и антител; эта аномалия обусловлена генетически. Как и следовало ожидать, такие малыши крайне подвержены пневмонии, и до недавнего времени все как один погибали еще в раннем детстве. Теперь же благодаря рациональному применению антибиотиков и нормальной человеческой сыворотки удается продлить их жизнь. При агаммаглобулинемии в крови обычно не находят никаких антител, и, казалось бы, такие дети должны оказаться бессильными перед вирусными инфекциями вроде кори. Ошеломляю-

щим поэтому показалось открытие, что они легко переносят корь, выздоравливают и повторно не заболевают. Большинство нормально реагирует и на вакцинацию против оспы. Отсюда ясно, что иммунитет может возникать и без участия антител.

Задолго до открытия агаммаглобулинемии была известна описанная Кохом туберкулиновая реакция — реакция тоже иммунологическая и тоже без антител. Она — прототип того, что теперь называют гиперчувствительностью замедленного типа; значение этого процесса для понимания иммунитета огромно.

Кох обнаружил, что из туберкулезных бацилл, выращиваемых в культуре, высвобождается характерный белок. Питательная среда, отделенная от живых и мертвых микробов и затем сконцентрированная, получила название туберкулина. Когда небольшое количество туберкулина вводили в кожу здоровой морской свинке, то ничего особенного не происходило. Температура не повышалась, не было изменений и на месте инъекций. Если же в опыт брали свинку, у которой за несколько недель до этого вызывали туберкулез лимфатических узлов, то наступала интенсивная местная и общая реакция. Через сутки после инъекции кожа на месте введения становилась багровой, горячей, появлялась отечность и повышалась температура. При соответствующих дозах аналогичную картину можно наблюдать и у человека. Если ввести стандартную дозу туберкулина (теперь он значительно лучше очищен, чем во времена Коха) в кожу здоровому человеку, то не возникает никакой реакции. Если же перед нами больной туберкулезом или человек, перенесший заболевание туберкулезом, пусть даже бессимптомное, эта «туберкулиновая проба», или проба Манту, будет положительной. На месте введения медленно появляется краснота, хорошо заметная через сутки и достигающая максимума через 48 *час*.

Туберкулиновая проба специфична и показывает, что организм был соответствующим образом иммунизирован или сенсибилизирован веществами туберкулезной палочки, что бывает обычно при естественном заражении. Положительная туберкулиновая реакция наблюдается также и в результате иммунизации живыми ослабленными

туберкулезными бациллами (БЦЖ). Только в двух этих случаях проба и бывает положительной. Строгая специфичность туберкулиновой пробы свидетельствует об иммунологическом характере этой реакции, но иммунологов прошлого смущало отсутствие соответствующих антител.

Были известны некоторые типы кожных проб, зависящих от наличия антител в крови. Многие знакомы с кожными тестами на аллергию — тестами, которые позволяют установить, какой именно тип пыльцы вызывает у больного сенную лихорадку. Если больной сенсибилизирован пыльцой райграса, то вскоре после введения в кожу соответствующего экстракта возникает зудящий волдырь с ярко-красным ореолом. Пробу можно ставить на любом участке кожи, и, следовательно, нужно принять, что повышенная чувствительность распространяется с кровью по всему телу. Экспериментальным доказательством роли антител в этой реакции служит возможность передачи такой повышенной чувствительности здоровому человеку при введении ему сыворотки больного. Около 1 *мл* сыворотки, взятой у А, чувствительного к пыльце, осторожно вводили здоровому человеку В так, чтобы пропитать небольшой участок кожи (2,5×2,5 *см*). На другой день у В ставили пробу на аллергию. Теперь и у него появились припухлость и зуд, правда, локальные, а не в любой точке кожи, как у А. Ни от человека к человеку, ни от одной морской свинки к другой нельзя перенести повышенную чувствительность к туберкулину с помощью сыворотки (антител). Если же воспользоваться для этой цели клетками лимфатических узлов или селезенки, то можно получить положительный результат.

Теперь известно, что туберкулиновая реакция — это одна из многих иммунологических реакций, проявляющихся лишь в особых условиях, характерных для хронической инфекции. В этих случаях с антигенами (туберкулин или другой эквивалент) взаимодействуют не антитела, а клетки; почти как правило, это лимфоциты и моноциты (см. гл. 5). Интерпретация явления, поддерживаемая большинством иммунологов, сводится к тому, что среди множества «неимунных» лимфоцитов

появляется популяция активных клеток, именуемых «иммунологически компетентными».

Когда такая клетка сталкивается с антигеном, с которым она способна реагировать, происходит, фигурально выражаясь, включение рубильника и в клетке что-то «взрывается». Все, что мы знаем о фактической стороне дела, это то, что вблизи от места введения антигена накапливаются лимфоциты и подобные им клетки, а продукты клеточного распада вызывают расстройства капиллярного кровообращения, проявляющиеся в покраснении кожи.

Реакция замедленного типа служит основным показателем присутствия иммунологически компетентных клеток, играющих несомненно важную роль в защите от инфекции. Весьма примечательно, что у детей с агаммаглобулинемией, в организме которых не происходит синтеза антител, можно наблюдать различные реакции замедленного типа.

По всей вероятности, важнейшим аспектом иммунитета является вопрос о возникновении клеточной популяции, которая на первой стадии может реагировать непосредственно с антигеном, а на более поздней стадии дает начало другим клеткам, действительно способным синтезировать антитела. Термин «иммунологически компетентные клетки» относится к обоим типам клеток. При изучении иммунологии знакомство с клеточными основами иммунитета не менее важно, чем правильное понимание синтеза классических антител против токсинов, вирусов и бактерий.

В гл. 2 мы описали два вида антител — антитела, возникающие в ответ на естественную иммунизацию бациллами дифтерии, и антитела при искусственной иммунизации дифтерийным анатоксином — белком, полученным путем обработки токсина формалином; такая обработка снимает токсичность, но и сохраняет антигенность. Токсоид, или анатоксин, можно получить в чистом виде и с его помощью вызвать состояние гиперчувствительности замедленного типа, такое же, как при туберкулиновой реакции. Для достижения этой цели готовят преципитат, смешивая очищенный анатоксин и кроличий антитоксин. Преципитат суспендируют в жидкости и

очень небольшое количество этой суспензии вводят внутрикожно морской свинке.

Через несколько дней у морской свинки развивается повышенная чувствительность к анатоксину; после внутрикожной инъекции ничтожной дозы токсоида медленно образуется типичное красное пятно. Антител в крови нет. Создать такую ситуацию, однако, не просто. Стоит ввести чуть больше токсоида, как образуются антитела и выявить состояние гиперчувствительности уже не удается. Эта «десенсибилизация» обусловлена главным образом присутствием антител в крови и в тканевых жидкостях. Большая часть анатоксина, введенного в кожу, соединяется с антителами и потому не может активировать иммунологически компетентные клетки, находящиеся в окружающей ткани. Группа иммунологов из Нью-йоркского университета, возглавляемая Паппенгеймером, считает, что первой стадией всех иммунных реакций является возникновение клеточной реактивности, выражением которой служит реакция замедленного типа. Большинство других ведущих авторов в принципе, вероятно, соглашаются с этим, но указывают на возможность того, что само это состояние возникает в результате адсорбции на клетках неуловимых количеств антител.

Перенос реактивности или сенсибилизация клеток антителами при определенных обстоятельствах, несомненно, возможны. В гл. 1 описано, как Теобальд Смит в опытах на морских свинках открыл анафилаксию, но мы говорили лишь о типичной активной анафилаксии. Морская свинка, которой за неделю или за месяц до опыта вводили лошадиную сыворотку, погибла уже через 4 *мин* после повторного введения в кровь того же чужеродного белка. Смерть наступала при явлениях спазма мелких бронхов — фактически от летальной формы астмы, от удушья. Но ту же картину можно воспроизвести совершенно иным путем. Морскую свинку или кролика иммунизируют чужеродным белком так, чтобы в сыворотке появилось достаточное количество преципитирующих антител. 1—2 *мл* этой сыворотки вводят свежей морской свинке и оставляют ее на сутки в покое. По истечении этого срока, когда антитела успевают

адсорбироваться на клетках, морскую свинку «испытывают», вводя определенную дозу чужеродного белка (так называемая «разрешающая» инъекция). Если технически все проведено правильно, то эта пассивно сенсибилизированная свинка погибнет при тех же явлениях, что и сенсибилизированная активно. Анализ реакции, который много лет назад провел Дейл, показал, что эффект обусловлен в основном адсорбцией антител на клетках в различных частях тела и что это играет роль пускового механизма, который, активируясь при контакте с антигеном, обусловливает высвобождение из клетки гистамина и, возможно, других веществ. Симптомы анафилаксии вызваны локальным и общим действием свободного гистамина. Действительно, инъекция гистамина почти точно имитирует картину смертельного анафилактического шока.

В нашу задачу не входит подробное рассмотрение химических и фармакологических аспектов проблемы, но хотелось бы сказать немного о «фармакологически активных веществах», высвобождаемых из клетки при повреждении. Общеизвестно, что при ожоге кожи и при образовании волдыря развивается воспаление и появляются классические его симптомы: rubor, turgor, calor, dolor (краснота, отечность, жар и боль). Симптомы эти связаны с расширением мелких кровеносных сосудов, замедлением кровотока, усиленной диффузией жидкости из капилляров и различными поражениями клеток. Все это можно приписать действию веществ, выделяющихся из клетки при ее повреждении. Легко представить себе, что при серьезном повреждении клетки должна высвободиться сложная смесь веществ. Но что происходит при незначительном повреждении, в частности при таком повреждении клетки, которое можно было бы назвать физиологическим? Исследования показали, что по разным тканям разбросаны клетки особого типа, так называемые «тучные клетки»; в ответ на самое слабое воздействие они выделяют гепарин, гистамин и 5-окситриптамин. Многие типы клеток секретируют фермент, который по своей физико-химической природе представляет собой глобулин. Он чрезвычайно активен как фактор, вызывающий воспаление у морской свинки. Известен

еще ряд подобных соединений, но мы ограничимся уже упомянутыми и опишем вкратце их свойства.

Гистамин — это продукт декарбоксилирования аминокислоты гистидина. Без сомнения, он и в норме принимает участие в обмене веществ, но до сих пор не понятно, в чем же именно состоит его нормальная функция. Гистамин играет важнейшую роль при всех аллергических состояниях; по этой причине, кстати, и создан целый набор лекарств, так называемых антигистаминных препаратов, широко применяемых при лечении астмы и сенной лихорадки.

Другое соединение, 5-окситриптамин (серотонин), является производным триптофана, действующим на сосудистую систему и более эффективным у мышей и крыс, чем у других животных. Гепарин — это сложный полисахарид, единственный компонент организма, оказывающий сильное противосвертывающее действие на кровь. В связи с «глобулином воспаления» следует вспомнить такие хорошо известные факты, как то, что вещества, выделяющиеся из поврежденных клеток, могут: а) так изменять лейкоциты, что они становятся клейкими, прилипают к стенке капилляра и выходят в ткани, и б) индуцировать пролиферацию прилежащих клеток. Ни в одном из этих случаев не удалось идентифицировать активные химические агенты.

Эта краткая сводка призвана оправдать то, что сказано относительно антигена как фактора, «включающего» иммунологически активную клетку. Эффект, возможно, сводится к легкому повреждению клетки, и хотя до сих пор не ясно, какова польза от веществ, высвобождающихся из клетки, несомненно одно — они несут важную функцию.

Уже на этих страницах хотелось бы начать разговор еще об одной из сторон проблемы клеточных основ иммунитета, хотя более подробно она будет анализироваться в следующей главе в связи с обсуждением проблемы биосинтеза антител. Мы уже говорили, что чувствительность к туберкулину можно перенести здоровому животному, введя ему клетки селезенки или лимфатических узлов; сыворотка подобного эффекта не дает. То же самое имеет место и при передаче способности к

образованию антител — эффективен лишь перенос клеток.

Такого рода эксперименты проводят на чистолинейных (инбредных) мышах, настолько однородных генетически, что между ними вполне возможна пересадка кожи или других органов. Использование инбредных мышей открывает перед исследователем такие возможности, которых он лишен при работе с животными, полученными в результате беспорядочного скрещивания. Если антитела перенести с сывороткой неиммунному животному, то они распределяются более или менее равномерно между кровью и тканями и потому титр их сначала быстро падает. Но после того, как перераспределение завершится, титр уменьшается сравнительно медленно. За каждые 4—5 дней он убывает вдвое и так до полного исчезновения. Если потом однократно иммунизировать такую мышь, то образуется лишь небольшое количество антител. Возьмем теперь животное, которому перенесены от иммунизированной мыши не антитела, а клетки селезенки. Активно образуемые этими клетками антитела появляются в крови нового хозяина обычно на 4—7-й день, количество их может быть различным, и уменьшается оно медленнее. Если спустя 3—6 месяцев, когда титр антител ничтожен или равен нулю, иммунизировать этих животных, то начнется образование антител по типу вторичного ответа, т. е. быстрее и в значительно больших количествах, чем в организме нормальной мыши. Этот эксперимент дает веские основания полагать, что вся «информация», достаточная для осуществления биосинтеза антител, «хранится» в селезенке иммунного животного. Ни нервная система, ни кровеносные сосуды, очевидно, не приспособлены к хранению такого рода информации, обеспечивающей возможность вторичного ответа через месяцы и годы.

* *
*

5. Клеточные основы иммунитета

Процесс эмбрионального развития, в результате которого из оплодотворенного яйца получается человек, мышь или курица, можно довольно точно описать анатомически. Известны и некоторые сдвиги в метаболизме, происходящие на определенных этапах дифференцировки тканей и органов. Но мы почти ничего не знаем о том, *как* закодированная в хромосомах яйцеклетки информация постепенно реализуется в определенных формах и функциях.

Непонимание сущности основного процесса дифференцировки резко тормозит дальнейший прогресс. Наоборот, малейший успех в этом направлении облегчает решение любой проблемы медицины, включая и вопрос о природе иммунитета.

В истории науки не раз бывало, что решение труднейших кардинальных вопросов неожиданно облегчалось благодаря успехам смежных или прикладных наук. И если наука об общих процессах дифференцировки и развития в эмбриогенезе пока мало что дает иммунологии, остается надежда, что иммунологи, создавая свои концепции, помогут разобраться в более широких

проблемах. В этой главе мы непосредственно займемся клетками, ответственными за иммунные реакции, о чем раньше говорилось лишь мимоходом. Клетки эти, как и все клетки организма, имеют свою историю развития: это дифференцированные и до некоторой степени специализированные потомки оплодотворенного яйца. Быть может, особое качество иммунологической компетенции позволит проникнуть в интимный механизм развития, в тайну общих процессов дифференцировки. Вот, в частности, то, чем так привлекает биологов теоретическая иммунология.

В процессе раннего эмбрионального развития между эпителиальными слоями появляются неспециализированные амебоидные клетки, не принимающие участия в построении органов. Это мезенхимные клетки, из которых, по мнению большинства гистологов, возникают все типы подвижных клеток, имеющихся у взрослого животного. Сюда относятся эритроциты и различные виды мигрирующих лейкоцитов. Они накапливаются в основном в трех местах; либо потому, что именно в этих местах происходит интенсивная пролиферация, либо потому, что именно там необходима их повышенная концентрация. Места эти следующие: тимус, зобная железа, в которой образуется у ребенка, по-видимому, бо́льшая часть лимфоцитов, костный мозг, где синтезируются эритроциты и зернистые лейкоциты (гранулоциты) крови, селезенка и лимфатические узлы, расположенные в важнейших областях тела. Мезенхимные клетки собираются и в других местах, в частности по ходу пищеварительного тракта и особенно в миндалинах и червеобразном отростке, где они выполняют некоторые важные функции. Интерстициальные ткани паренхиматозных органов также заполнены огромным количеством клеток, главным образом лимфоцитов.

Некоторые авторы, основываясь на явной взаимосвязи лимфоцитов с такими производными энтодермы, как тимус, миндалины и фабрициева сумка (у птиц), полагают, что лимфоциты или часть их происходят не из мезенхимы, а из энтодермы. Эта точка зрения заслуживает внимания, но большинство иммунологов все-таки предпочитают гипотезу, утверждающую, что лимфоциты

и все прочие подвижные клетки имеют единое происхождение, являясь производными мезенхимы.

На протяжении всей жизни животного, начиная еще с периода, когда основные структуры организма только закладываются, можно обнаружить внешне примитивные недифференцированные клетки, которые на лабораторном жаргоне называют камбиальными клетками, или бластами. У этих клеток большое рыхлое ядро и сравнительно небольшое количество цитоплазмы, в которой происходит активный белковый синтез.

Все сходятся на том, что от этих клеток происходят все виды специализированных клеток мезенхимы. Просматривая мазки или срезы, полученные из тканей разной локализации и в разное время, можно наблюдать все переходы между клеткой-родоначальницей и такими типичными ее потомками, как гранулоцит, малый лимфоцит и эритроцит. Хотя процесс дифференцировки и причины, его порождающие, пока еще плохо изучены, мало кто из гистологов сомневается, что из одной-единственной клетки в конечном счете возникают популяции самых различных клеток.

Рассматривая клеточные основы иммунитета, мы можем игнорировать как эритроциты (за исключением особых случаев, когда они участвуют в иммунном процессе), так и гранулоциты, роль которых ограничивается реакцией на острую бактериальную инфекцию. Наибольший интерес представляют для нас три типа клеток: лимфоцит, плазматическая клетка и моноцит. Считают, что все они в конечном счете происходят от одной родоначальной клетки и что при надлежащих условиях можно обнаружить и переходные формы, в названии которых часто фигурирует суффикс — *бласт*, например лимфобласт или плазмобласт. Охарактеризуем кратко и в основном по функциональному признаку эти типы клеток вместе с их предшественниками.

1. Малые лимфоциты — вездесущие клетки в организме. Они составляют 30—40% всех лейкоцитов крови, являются наиболее типичной клеткой тимуса, лимфатических узлов, селезенки. Громадное число таких лимфоцитов можно обнаружить в слизистой зева и кишечника, заметные их количества «странствуют» почти по всем

тканям организма. Ядро малого лимфоцита — нормального размера, интенсивно окрашивается, вокруг него — тонкий ободок цитоплазмы, в которой, за исключением небольшого числа мелких гранул (митохондрий), даже при помощи электронного микроскопа не удается обнаружить каких-либо функциональных структур. В учебниках функция лимфоцита все еще объявляется неизвестной, между тем большинство современных исследователей считает, что он играет главную роль в иммунных процессах. Клонально-селекционная теория иммунитета, обсуждаемая в гл. 7, отводит лимфоциту ключевые позиции, считая его носителем иммунологической «информации» и, при известных условиях, источником новых родоначальных форм.

2. Плазматическая клетка — главный, а возможно и единственный, производитель антител и гамма-глобулина. На соответствующим образом окрашенных срезах видно ее ядро с глыбками хроматина, расположенными наподобие спиц в колесе. Цитоплазма занимает значительную часть клетки и окрашивается в насыщенные тона основными красителями. При окрашивании широко применяемой в гематологии смесью метилового зеленого с пиронином (краситель Унна — Паппенгеймера) цитоплазма самих плазматических клеток и их незрелых предшественников приобретает темно-красный цвет. Характерная окраска выдает присутствие больших количеств рибонуклеиновой кислоты (РНК), важнейшего посредника в белковом синтезе. Сродство к пиронину указывает на активный процесс синтеза глобулина или некоторых других белков в этой клетке. На электронных микрофотографиях видно, что цитоплазма клетки заполнена структурами, характерными для клеток с интенсивным белковым синтезом, видна эргастоплазма, или эндоплазматическая сеть, в виде многочисленных пузырьков с кристаллами гамма-глобулина в них; многочисленны митохондрии; в околоядерной области эргастоплазма замещена аппаратом Гольджи, а это лишний раз указывает на высокую метаболическую активность клетки. Специализирующаяся на синтезе глобулина активная плазматическая клетка разительно отличается от почти лишенного цитоплазмы лимфоцита.

3. Моноцит крови — это эквивалент макрофага в селезенке и других тканях. У него большое, часто бобовидной формы ядро и широкая зона цитоплазмы с типичной мелкой зернистостью. Клетки бывают различного размера и формы, но общей для них является способность к фагоцитированию разнообразного корпускулярного материала, от бактерий до красителей с большим молекулярным весом. Учитывая распределение этих клеток, можно было предположить, что они имеют большое значение в борьбе организма с микробами, и это действительно подтверждено 60- или 70-летним опытом экспериментаторов.

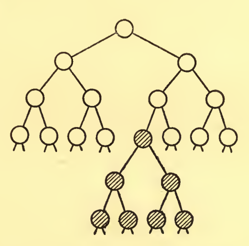
Обычно эти три типа клеток хорошо различимы, но, просматривая мазки или срезы селезенки, костного мозга, лимфатического узла или препараты, взятые из области подострого воспаления, постоянно встречаешь клетки, которые трудно, а порой невозможно идентифицировать. Естественно поэтому предположить возможность превращения одного типа клеток в другой, и вопрос о пределах таких превращений усиленно дебатируется. Большинство гистологов согласится, пожалуй, с тем, что любой их коллега, которому посчастливится обнаружить превращение клетки типа *X* в клетку типа *Y*, почти наверное сумеет найти где-нибудь и всякие промежуточные формы.

Можно предложить простую рабочую гипотезу, которая хоть и не подтверждается, но зато и не опровергается уже накопленным опытом. Эритроциты и гранулоциты — клетки специализированные; начав дифференцироваться, они не могут повернуть вспять. Это «конечные» клетки, не имеющие потомков. Три типа, которые нас больше всего интересуют, напротив, могут считаться функциональными модификациями довольно неспециализированного типа мезенхимных клеток, для которых вовсе не закрыты пути к дальнейшей дифференцировке и пролиферации. Пусть вероятность превращения малого лимфоцита в такую форму, которая дает потомков, весьма мала, но ведь таких лимфоцитов в организме человека 10^{13}, и даже если всего 1 на 10 000 даст начало новому клону клеток, то они смогут играть существенную роль в иммунитете. Зрелая плазматиче-

ская клетка может быть «конечной» клеткой, долго существующей в организме без изменений; фактически ничего не известно о дальнейшей судьбе плазматических клеток, появляющихся в огромных количествах во время активного вторичного иммунного ответа. О макрофагах известно еще меньше, полагают только, что они легко возникают заново.

Мы будем придерживаться точки зрения, согласно которой лимфоцит — возможный хранитель генетической информации, плазматическая клетка — продуцент антител, а макрофаг — «мусорщик», но все они происходят от одних и тех же камбиальных клеток и при определенных условиях могут изредка превращаться в них или обусловливать появление исходных клеток, от которых может пойти новый клон.

Словом *клон* в ботанике называют популяцию растений, полученную от одного растения путем вегетативного размножения (фиг. 3). Оно в равной степени приме-



Фиг. 3. Клон как совокупность потомков единой клетки или организма.
Любая мутация или другое наследуемое изменение приводит к появлению нового клона.

нимо ко всем организмам или клеткам, которые размножаются без какого-либо обмена генетическим материалом. При обсуждении клеток, ответственных за иммунитет, слово это часто употребляют, потому что, как уже говорилось, интересующие нас клетки способны передавать потомкам какое-то свойство, которое мы можем назвать «иммунологической памятью». В настоящее время принято считать, что все те клетки, которые по той или иной причине приобрели способность реагировать с определенным антигеном, могут породить новые клетки, сохраняющие способность «распознавать» антиген. Совокупность этих клеток, обладающих общей иммунологической специфичностью, составляет клон.

СИНТЕЗ БЕЛКА

При повторном введении таких хорошо известных антигенов, как сывороточный белок, например бычий сывороточный альбумин (БСА) или вирус, например вирус гриппа, наступает резко выраженный вторичный иммунный ответ с активным синтезом антител; при этом в лимфатических узлах, расположенных по соседству с местом введения, появляется множество плазматических клеток. Сначала только предполагали, что в этих клетках идет новообразование антител, а затем с помощью специального гистологического метода, так называемого сэндвич-метода Кунса, доказали, что в них действительно синтезируются антитела. Более того, оказалось, что если ввести два антигена, то в каждой отдельной плазматической клетке возникают антитела лишь какого-нибудь одного, но не двух типов. Остроумный метод Кунса основан на использовании антител, связанных с флуоресцирующим красителем; антитело соединяется с соответствующим антигеном, и благодаря флуоресценции мы можем установить локализацию антигена на срезе. Располагая антигеном и флуоресцирующим антителом, можно доказать, что плазматическая клетка синтезирует антитела. Для этого обработаем сначала срез лимфатического узла антигеном. На поверхности разреза активной плазматической клетки должны быть антитела, которые свяжут антиген. Отмоем избыток антигена и

обработаем срез флуоресцирующим антителом. Он соединяется со свободной частью молекулы антигена, связанного с внутриклеточным антителом; так получается трехслойный сэндвич. Можно утверждать, что во всякой светящейся соответствующим цветом плазматической клетке идет синтез антител, подобных тем, которые были связаны с флуоресцирующим красителем.

Образование антитела — белка, синтезируемого в плазматической клетке, во многом напоминает синтез трипсиногена в клетках поджелудочной железы. При электронной микроскопии в обоих типах клеток выявляется тонкая структура двуслойных мембран и пузырьков эргастоплазмы, где в основном и происходит синтез. Нет оснований сомневаться в сходстве между синтезом антител и синтезом бесчисленных белков и, в частности, необходимых клетке ферментов.

Ферменты во многом сходны с антителами, и все теории образования антител так или иначе используют достижения, полученные при изучении ферментов бактерий. И ферменты, и антитела — это крупные белковые молекулы, обладающие небольшого размера активными центрами, структура которых позволяет им точно соединяться с другими небольшими химическими группировками. Чтобы осуществить катализ, фермент должен специфически соединяться с субстратом. Так же соединяется и антитело с антигеном, но при этом не происходит непосредственных химических изменений.

Прежде чем идти дальше, целесообразно добавить еще несколько слов к тому, что уже говорилось о химической природе антигенов и антител. Важнее всего, что специфическая группировка в антителе, — то, что мы называем его активным центром, крайне мала (порядка 100—200 кв. Å), и все же на таком пространстве может уместиться химическая структура практически любого типа. Вероятно, каждая молекула антитела обладает двумя активными центрами; ряд фактов свидетельствует, что часть молекул имеет один или три активных центра. Детерминанты, с которыми соединяются активные центры антител, располагаются в числе нескольких штук на поверхности большой молекулы антигена. Мы не знаем, какая часть молекулы данного белка или другого орга-

нического полимера потенциально антигенна. Полезным и, возможно, верным является допущение, что на поверхности любой макромолекулы имеется сложная мозаика потенциально антигенных детерминант. Какая из них вызовет образование антител, будет зависеть от того:

а) имеется ли подобная структура в организме иммунизируемого животного;

б) обладает ли носитель детерминанты теми качествами, которые необходимы для антигенности.

Молчаливо признается, что структура всех белков, из которых состоят ткани и жидкости организма, определяется в конечном счете генетической информацией, закодированной в оплодотворенном яйце и передаваемой путем митоза всем потомкам клетки. Главной задачей современной биохимии является анализ того, как генетическая информация воплощается в химические конфигурации синтезируемого специфического белка.

Здесь было бы неуместно излагать все достижения стремительно развивающихся работ по белковому синтезу. Стоит лишь напомнить, что в 1961 г. был раскрыт код, посредством которого первичная генетическая информация записана в дезоксирибонуклеиновой кислоте (ДНК); эта запись зашифрована определенной последовательностью пурин-пиримидиновых оснований в молекуле ДНК, модель которой была создана Уотсоном и Криком. При участии рибонуклеиновой кислоты (РНК), играющей роль посредника, эта последовательность оснований в молекуле ДНК определяет строгую последовательность соединения аминокислот в полипептидную цепь. Было предположено, что различия между белками целиком зависят от последовательности аминокислот и длины цепи. Ни один белок не существует в форме простого линейного полипептида, но, согласно простейшему варианту современной теории, эта последовательность определяет собой уникальный способ свертывания цепи в белковую молекулу, имеющую глобулярную, спиральную или другую форму.

Никто из биохимиков не сомневается в том, что именно последовательность аминокислот в цепи (первичная структура) определяет природу белка, однако

авторитетиая группа исследователей допускает, что характер свертывания цепи (вторичная структура) зависит не только от этой последовательиости. По их миеиию, существуют широкие возможиости последующей модификации, такие, как свертывание под контролем вторичной матрицы, имеющей геиетическое происхождеиие, или соедииеиие полипептидиой цепи с другими структурами, детермиииуемыми иезависимыми геиетическими факторами.

Все это относится и к аитителам. У кролика и, вероятио, у других животиых молекулы гамма-глобулина имеют общий компоиеит; этот компоиеит отщепляется ферметом папаином, легко кристаллизуется и составляет около 40% молекулы. Две другие фракции, иа долю которых приходится иесколько меньшая часть молекулы, иесут специфическую активиость аититела. Пока иет едииого мнеиия, заложена ли специфичиость в самой последовательиости амииокислот в полипептидиой цепи или же оиа является результатом вторичиой модификации геиетического или другого происхождеиия. Здесь-то и иачииаются противоречия между стороииками различных теорий образоваиия аитител [1].

ДИНАМИКА ПОПУЛЯЦИИ

Здоровый оргаиизм — саморегулирующаяся система чрезвычайиой сложиости. Что касается мезеихимых клеток, то здесь проблема регуляции иесколько упрощается, поскольку это подвижиые клетки, зачастую лишь временно входящие в состав плотных ткаией, которые ие несут опориой функции. Из иитересующих иас типов

[1] Недавио были получены первые данные о том, что два разных антитела одного и того же кролика отличаются аминокислотным составом. Эти антитела возникли в организме кролика против искусствениых аитигенов. Одии из антигенов содержал группу, образующую отрицательио заряженный иои *пара*-азобензоларсеиевой кислоты, и антитела против этого антигена содержали больше аргинина (аминокислота с резко выражеииыми основиыми свойствами) и изолейцина, чем антитела, выработаиные против антигена, содержавшего *пара*-азафенилтриметиламмоний, образовавший положительио заряженные ионы: эти последние антитела богаче аспарагиновой кислотой и лейцином (M. Koshland, F. Englbreyer, Proc. Nat. Ac. Sc., 50, 1, 61—68, 1963) — *Прим. ред.*

клеток чаще всего встречаются лимфоциты. У здорового человека они составляют приблизительно 30% всех лейкоцитов; в 1 *мм*^{3} содержится 3000 лимфоцитов, а всего их в крови 20 000 000 000 ($2 \cdot 10^{10}$). В лимфатических узлах, селезенке и других тканях в целом содержится в 300—500 раз больше, т. е. до 10^{13} лимфоцитов. Эти количества примерно постоянны, хотя известно, что ежедневно возникает около $5 \cdot 10^{11}$ новых лимфоцитов; следовательно, столько же должно исчезать или разрушаться. У крысы и, вероятно, у других млекопитающих важнейшим источником новых лимфоцитов служит зобная железа (тимус). У молодых животных, у которых потребность в клетках, очевидно, выше, зобная железа крупнее и более активна, чем у старых. В тимусе образуется гормон, при введении которого мышатам число лимфоцитов у них в крови возрастает; этот гормон, быть может, и играет роль в регуляции численности лимфоцитов. Важными источниками новых лимфоцитов служат также лимфатические узлы, селезенка, миндалины, червеобразный отросток и скопления лимфоидной ткани в кишечнике. Забегая немного вперед, скажем, что тимус, по-видимому, служит центром образования «девственных» лимфоцитов, прародители которых не имеют иммунологического «опыта»; в других же центрах, где образуется бóльшая часть лимфоцитов, они происходят от предшественников, уже хранящих кое-что в своей «иммунологической памяти».

В центрах образования лимфоцитов можно встретить как камбиальные недифференцированные клетки, так и весь набор лимфоцитов, отражающий последовательные стадии их дифференцировки — большие, средние и малые лимфоциты. На стадии малого лимфоцита деление прекращается и он либо поступает в кровь, либо остается в массе клеток, образующих скопления вокруг центра размножения [1].

[1] Точными опытами показано, что малые лимфоциты способны размножаться и производить отличные от них морфологически более крупные клетки (см. J. Gowans и др., Nature, **196**, 651—655 (1962)). Возможно, что в классификации лимфоцитов и идентификации их типов разными авторами имеются существенные расхождения.— *Прим. ред.*

Метод радиоавтографии явился новым мощным средством изучения клетки. Чаще всего используют тимидин, важный компонент ДНК, поглощаемый клеткой при ее синтезе из окружающей среды и включающийся в состав ядра. Если тимидин пометить тритием (H^3), то все клетки, активно синтезирующие ДНК, станут радиоактивными. По стандартной методике группе животных вводят внутривенно однократную дозу меченного тритием тимидина. Через определенное время из тканей готовят мазки или срезы и оставляют в темноте в контакте с чувствительной фотопластинкой. Через несколько недель пластинку проявляют, получая фотографию, на которой темные гранулы серебра соответствуют ядрам клеток, поглотивших меченый тимидин. Пользуясь этим методом, удается проследить за потомством клеток, поглотивших в свое время радиоактивный изотоп, и оценить степень снижения радиоактивности при росте и размножении. Результаты опытов показали, что камбиальные клетки размножаются очень интенсивно. С помощью этих опытов была не только подтверждена уже известная последовательность этапов дифференцировки (до зрелого гранулоцита и малого лимфоцита), но и установлена временная шкала этих превращений.

Различными методами было показано, что длительность существования лимфоцита в кровяном русле измеряется часами. Отдельные клетки непрерывно переходят из крови в ткани, откуда многие из них поступают в лимфатические узлы и, наконец, в главные лимфатические сосуды, по которым смесь новых и старых лимфоцитов переносится в кровоток. Много лимфоцитов проникает через стенку дыхательных путей и кишечника и покидает организм. Многие другие как будто исчезают. Любая форма стресса (напряжения) или, что, пожалуй, то же самое, введение больших доз кортизона и других кортикостероидов сопровождается резким понижением числа лимфоцитов в крови и лимфоидных тканях. Клетки, очевидно, очень легко повреждаются и затем подвергаются самоперевариванию и распаду. Их компоненты вновь используются организмом, вероятно, главным образом теми тканями, где произошло разрушение лимфоцита. Некоторые гистологи допускают, что фрагменты

ядер при этом могут служить ценным «строительным материалом» при создании новых клеток в зародышевых центрах лимфатических узлов.

Наконец, гистологические и другие методы показали, что некоторые лимфоциты, несомненно из числа тех, что поселяются в наименее активных участках лимфатических узлов и других тканей, могут существовать больше года.

Вот в самых общих чертах то, что нам сегодня известно о жизненном цикле лимфоцита. Необходимо подчеркнуть следующие главные моменты: а) постоянное обновление лимфоцитов; б) широкий диапазон колебаний продолжительности жизни отдельных клеток — от нескольких часов до 300—400 дней — и в) определенную степень рециркуляции клеток.

В наших знаниях имеются, однако, чрезвычайно существенные пробелы. Слишком мало мы знаем о механизме регуляции уровня лимфоцитов в крови и о том, почему размеры лимфатических узлов и селезенки довольно постоянны. Неопровержимо доказано, что частично эта регуляция осуществляется гормональными факторами; так, экстракты тимуса стимулируют образование лимфоцитов, а кортикостероиды надпочечников способствуют их распаду. Ничего не известно о природе «обратной связи», которая, несомненно, должна здесь существовать. А вот и второе белое пятно в системе наших знаний в этой области — мы не имеем никакого представления о возможностях взаимопревращения различных типов мезенхимных клеток. Некоторые авторы выдвигают следующую гипотезу: малые и средние лимфоциты при благоприятной ситуации, преимущественно в костном мозге, способны дедифференцироваться до родоначальной клетки, которая в свою очередь порождает целый клон новых лимфоцитов (и, быть может, клеток другого типа). Другие утверждают, что, однажды возникнув, малый лимфоцит не способен к дальнейшим превращениям, что он представляет собой типичную «конечную» клетку. Экспериментальная проверка, к сожалению, осложнена тем, что для поддержания на заданном уровне содержания лимфоцитов достаточно, чтобы в камбиальную клетку превращалось в организме

не более одного из 100 или 1000 лимфоцитов. Обнаружить редкое явление всегда трудно, а выявить такой процесс гистологическими методами, пожалуй, и вообще невозможно. По нашему мнению, доказательства реальности этого процесса должны быть получены непрямым путем. Плазматические клетки, специализирующиеся на выработке антител, можно обнаружить в небольшом количестве у всех нормальных животных уже в возрасте 1—2 недель. В каком бы месте антитела ни синтезировались, их всегда много в расположенных по соседству лимфоидных органах. Превращение камбиальной клетки в зрелую плазматическую можно проследить довольно точно; оно более или менее аналогично процессу превращения лимфоцитов. Кроме того, некоторые авторы утверждают, что большие и средние лимфоциты, а также моноциты способны к непосредственному превращению в формы, близкие к плазматическим клеткам. После интенсивной иммунизации у животных обычно появляются многочисленные зрелые плазматические клетки, содержащие включения, — по всей вероятности, иммунный глобулин, высококонцентрированный, а иногда кристаллический. Похоже, что эти неподвижные клетки — конечная стадия дифференцировки. О судьбе обычных плазматических клеток не известно ровно ничего. В максимальном количестве они образуются при вторичном иммунном ответе, а затем число их уменьшается, но за счет чего — за счет разрушения или превращения в другой тип — неизвестно. Плазматические клетки попадают в кровь крайне редко.

Макрофаги — это «мусорщики» организма; в тканях их именуют обычно гистиоцитами, или клетками ретикуло-эндотелиальной системы, в крови — моноцитами. На заре иммунологии считали само собой разумеющимся, что эти клетки ответственны за иммунитет. Бо́льшая часть убитых бактерий, введенных в кровь или ткани, поглощается макрофагами; такая же судьба постигает тонко измельченные минералы и другие нерастворимые частицы. Весьма правдоподобной поэтому казалась мысль, что поглощение и переваривание вредных микроорганизмов и токсинов является первым этапом в подготовке к синтезу антител. Тем не менее большинство со-

временных иммунологов склонны игнорировать роль макрофагов, отрицая какое бы то ни было непосредственное участие их в образовании антител. Конечно, они не отрицают роли этих клеток как одного из факторов защиты организма, но рассматривают их фагоцитарную



Фиг. 4. Схема происхождения клеток, участвующих в иммунитете.

Жириымн линиями показаио обычиое иаправлеиие развития, тоикими — направлеиие возможиых переходов между типами. Поперечиые черточки — этапы в развитии, после которых обращение в другой тип счнтается невозможиым.

активность скорее как физиологическую, а не как иммунологическую функцию. Есть одно или два наблюдения, согласно которым некоторые макрофаги способны избирательно поглощать один из видов частиц, но эти наблюдения недостаточно четки, чтобы служить основой для каких-либо широких обобщений.

Вряд ли целесообразно обсуждать различные взгляды на происхождение и потенции макрофагов. Примем вместо этого упрощенную и, по общему мнению, не строго доказанную схему, привлекающую нас, если не своими внутренними достоинствами, то по крайней мере соответствием тем требованиям, которые выдвигает одна из современных теорий иммунитета. Следует подчеркнуть, что не существует ни наблюдений, ни экспериментов, которые бы ее опровергали. Согласно предлагаемой схеме, мезенхимные клетки представляют собой разнородную популяцию клеток, начинающих специализироваться в ответ на соответствующие стимулы внутренней среды организма, которые направляют развитие клеток по тому или иному пути и активируют их потенциальные функции. Способность реагировать определяется физиологическим состоянием клетки, и если та или иная группа клеток зашла слишком далеко по пути специализации, то дедифференцировка становится невозможной. Согласно этой схеме, формы, которые именуются лимфоцитами, плазматическими клетками или моноцитами, и являются как раз морфологическим выражением той специальной функции, которую призвана выполнять стимулированная мезенхимная клетка. На фиг. 4 мы попытались схематически изобразить взаимосвязь между описанными выше клеточными типами.

* *
*

6. Распознавание „своего“

В предыдущих главах неоднократно говорилось о том, что ни один из обычных компонентов организма не вызывает ответной иммунной реакции. Как гуморальный, так и клеточный иммунитет всегда направлен против чужеродного материала — против «не своего».

Классические примеры этому можно найти в практике пересадки кожи. Всем хирургам известно, что лоскут кожи, перемещенный из одной области тела в другую у одного и того же человека, обычно приживляется. К такой трансплантации кожи часто прибегают в клинике при лечении ожогов, а также при других травмах и заболеваниях. Если же взять кожу от другого индивидуума, то она сначала тоже приживляется, но не более, чем на неделю, причем день-два остается розоватой и выглядит здоровой. Но потом развивается воспаление, трансплантат темнеет, начинает отделяться, кровоснабжение его нарушается и он отторгается в виде сморщенного струпа. Ясно, что организм отторгает те ткани, которые он каким-то путем может распознать как чужеродные.

В сущности с тем же явлением мы столкнулись ранее, разбирая проблему резус-фактора. Там, правда,

легче проследить влияние различий в группе крови. Предположим, что перед нами три человека, двое из них — А и Б — Rh-отрицательны, а третий (В) Rh-положителен. Пусть все трое относятся к одной группе крови (по системе АВО). До начала эксперимента ни у одного из них нет ни антител против эритроцитов другого, ни, разумеется, антител против собственных клеток крови. Введем субъекту А (Rh-отрицательному) 1 *мл* крови, взятой у субъекта Б (тоже Rh-отрицательного), и повторим инъекцию через месяц. Сыворотка А не даст реакций с эритроцитами ни одного из трех испытуемых (А, Б, В). Теперь введем субъекту А порцию крови от В (Rh-положительный). После первой инъекции ничего не произойдет, но после второй появятся озноб и жар. Сыворотка, взятая спустя 2 недели у А, даже при разведении в 100 и более раз, агглютинирует эритроциты В, вовсе не действуя ни на его собственные эритроциты, ни на эритроциты Б. Для полноты эксперимента нужно посмотреть, что произойдет, если ввести субъекту В кровь другого Rh-положительного субъекта Г, и к чему приведет инъекция Rh-отрицательной крови Rh-положительному индивидууму. Оказывается, результат будет отрицательным, но если несколько раз повторить введение Rh-отрицательной крови Rh-положительному индивидууму, то в его крови появятся антитела, агглютинирующие эритроциты А и Б (Rh-отрицательные) и не действующие на эритроциты В и Г (Rh-положительные).

Из этих примеров видно, что существуют и иные способы выявления других групп крови (не относящихся к системе АВО), кроме простой констатации осложнений при беременности или повторных переливаниях крови. Эритроциты Rh+ бесспорно обладают антигенным компонентом, вызывающим иммунный ответ у лиц, эритроциты которых лишены этого компонента, и не действуют в организме Rh-положительных индивидуумов. В эритроцитах Rh— этот компонент замещен другим, гораздо менее антигенным, чем его эквивалент Rh+.

Из приведенной серии экспериментов можно сделать следующее предварительное обобщение, верное, очевид-

но, для всех, за исключением немногих редких случаев. В организме человека или животного не возникает никаких иммунных реакций, направленных против антигенных структур, представленных в его собственных клетках или жидкостях, при том условии, однако, что эти структуры не изолированы в функциональном отношении от лимфоидных клеток. Важными исключениями являются такие потенциально антигенные структуры, как компоненты ткани головного и спинного мозга, глаза, семенника, щитовидной железы, надпочечников и, возможно, некоторых других желез внутренней секреции.

«Чужие» структуры, не представленные в обычных тканях, способны вызывать образование антител, но эта их способность реализуется не всегда. Один из важнейших вопросов, заслуживающих обсуждения, можно сформулировать так: почему некоторые антигены, вроде антигенного компонента эритроцита Rh+, высокоантигенны и легко стимулируют синтез антител, тогда как другие индуцируют этот процесс лишь с очень большим трудом.

Изучение групп крови пролило свет и на другую важную область — закономерность их наследования. Каждый антиген, по-видимому, соответствует одному определенному гену, и потому изучением наследования групп крови завладели генетики.

Как это вообще характерно для генетики, вначале казалось, что закономерность наследования групп крови весьма проста, но по мере дальнейшего изучения выяснилось, что дело обстоит значительно сложнее. Было бы излишним академическим педантизмом излагать все подробности проблемы. Здесь стоит показать лишь, как усложнялись, хотя серьезно и не изменялись, те простые закономерности, которые были сформулированы на заре изучения групп ABO и Rh.

В системе ABO различают четыре группы крови, которые можно выявить лабораторным путем: O, A, B и AB. Это фенотипы. Соответствующие генетические структуры, как принято считать, представлены тремя возможными аллелями (*A, B* и *O*) определенного гена в одной хромосоме, причем *A* или *B* доминируют над *O*

Таблица 3 показывает, что группам AB и O может соответствовать только один генотип, тогда как индивидуумы с группой крови A или B либо обладают двумя одинаковыми генами, либо имеют в соответствующей второй хромосоме ген *O*.

Таблица 3

Характеристика групп крови систем ABO и Rh

Группа крови (фенотип)	Генотипы	Приблизительная частота в Англии, %
AB	*A/B*	3
A	*A/A A/O*	42
B	*B/B B/O*	8,5
O	*O/O*	46,5
Rh+	*CDe/CDe*	16,6
	CDe/cDE	11,5
	CDe/cde	31
	CDE/cDE	2
	cDE/cde	11
		84,9 (сумма)
Rh—	*cde/cde*	15,1

С фактором Rh дело обстоит сложнее; там речь идет уже о трех смежных точках на хромосоме, каждая из которых занята одним или более аллелями. Каждому гену соответствует определенная антигенная детерминанта на эритроците, и все гены парных хромосом человека представлены в структуре этой клетки. Встречаются лишь три широко распространенные комбинации: *CDe*, *cde*, *cDE*. Принадлежность к типу Rh+ или Rh— определяется наличием или отсутствием *D*; поэтому все Rh-отрицательные индивидуумы имеют генотип *cde/cde*. В таблице приведено шесть часто встречающихся комбинаций; редких комбинаций существует, вероятно, больше сотни.

Такое, может быть излишне подробное, обсуждение вопросов наследования групп крови дано преднамеренно, чтобы оправдать еще более широкое обобщение,

согласно которому все сложные макромолекулы организма несут антигенные структуры, конфигурация которых полностью детерминирована информацией, закодированной в генетическом аппарате организма. Невероятно, но факт, что головка сперматозоида содержит больше информации о путях органического синтеза, чем все 200 томов The Journal of Biological Chemistry.

Всякая иммунологическая гипотеза, как бы поверхностна она ни была, должна исходить из того, что уже известно о способе передачи информации, закодированной в генетическом аппарате, на строящиеся молекулы белка или полисахарида, обладающие поэтому предопределенной химической структурой. Антитела — это белки, и больше всего нас интересует именно белковый синтез. Понять суть его крайне важно еще и потому, что все типы органических молекул, в том числе и сам белок, возникают в результате деятельности специальных ферментов, а все ферменты состоят нацело или преимущественно из белка. По техническим причинам зачастую проще обнаружить и измерить малые количества фермента, чем иметь дело с любым другим белком, и многие фундаментальные работы в области белкового синтеза были проведены именно на ферментах.

Очень часто, излагая предмет, рисуют упрощенную картину, которая может оказаться неверной в деталях, а в конце концов когда-нибудь и ложной в принципе. Я думаю, что в 1960 г. большинство биохимиков согласилось бы принять в качестве рабочей гипотезы следующую схему.

Информация в генах и хромосомах закодирована в полимерных нуклеиновых кислотах в виде определенной последовательности четырех различных единиц[1]. Эти единицы (нуклеотиды) по первым буквам названий именуют А, Г, Т, Ц, но проще обозначить их здесь как 1, 2, 3, 4. Молекула нуклеиновой кислоты имеет вид двойной спирали, нити которой перевиты; для наших целей

[1] Вопрос о генетическом коде изложен автором абстрактно. Фактические данные читатель найдет в сб. «Молекулярная генетика», ИЛ, М., 1963.— *Прим. ред.*

достаточно говорить лишь об одной из этих нитей. Возможна, например, такая последовательность оснований: 1121443411412321331144. Обладая некоторой изобретательностью, можно предложить код, в котором эта последовательность используется для передачи информации.

Требуется только, чтобы таким кодом можно было передать последовательность единиц совершенно иного типа. Четырехбуквенный текст переводится в двадцатибуквенный. Белки построены из 20 различных аминокислот; кроме того, в особых случаях можно обнаружить еще 8 аминокислот. Теперь считают, что характер белка почти целиком определяется последовательностью и числом аминокислот, образующих первичную линейную макромолекулу, так называемую полипептидную цепь. Значит, четырехбуквенный код нуклеиновой кислоты определяет последовательность аминокислот в том белке, структуру которого она контролирует.

Пользуясь четырьмя буквами при составлении триплетов, можно отобрать такие 20 триплетов, которые при расположении их в определенной последовательности будут всегда передавать однозначное сообщение. Существует много вариантов создания триплетов, однако лишь 20 из них будут удовлетворять необходимым требованиям. Один из возможных вариантов представлен в табл. 4. Двадцатью буквами такого цифрового алфавита слово «кровь» можно записать так: 141243241131344. Даже если слева и справа от этого ряда цифр стоят случайные цифры, заложенная в нем информация не изменится.

Таблица 4

Возможный вариант кода

А 112		К 141	О 241	Т 341
Б 212		Л 142	П 242	У 342
		М 143	Р 243	Ф 343
В 131	Ж 231	Н 144	С 244	Ь 344
Г 132	З 232			
Д 133	И 233			

Согласно представлениям современной биохимии, процесс синтеза белка начинается с соединения определенной аминокислоты, например А, с нуклеиновой кислотой низкого молекулярного веса, содержащей соответствующий триплет (в данном примере — 112). Этот триплет затем подстраивается к соответствующему триплету другой, высокомолекулярной нуклеиновой кислоты, удерживая аминокислоты в необходимой последовательности, пока соответствующие ферменты не объединят их в полипептидную цепь (фиг. 5). Разумеется, это



Фиг. 5. Схема, иллюстрирующая возможный путь белкового синтеза.

Отдельные аминокислоты, из которых слагается полипептидная цепь, обозначены через А, Н и т. д. «Растворимая РНК», специфичная для каждого типа аминокислот, служит переносчиком и упорядочивает последовательность аминокислот благодаря соответствию своих структур структурам нуклеинового кода. Фермент сшивает затем аминокислоты в полипептидную цепь. *I* — полипептидная цепь; *II* — нуклеиновокислотный код; *III* — начало построения новой цепи.

весьма упрощенная картина, но она по крайней мере помогает продемонстрировать внутреннюю обоснованность мысли о том, что процесс белкового синтеза связан с переносом информации. Сознательно опущены многие аспекты проблемы, волнующие сейчас специалистов. Не упомянуто о различиях между ДНК — нуклеиновой кислотой, хранящей генетическую информацию, и РНК — нуклеиновой кислотой, обеспечивающей, как следует из многих данных, реальный синтез белка. Можно надеяться, что дальнейшая детализация несо-

мненно сделает еще более приемлемой пересказанную выше простую биохимическую схему.

Основной вывод из этих экспериментальных и теоретических данных состоит в том, что особенности строения всех белков, будь то антигены, ферменты или глобулины, записаны в генетических структурах клетки или организма. В общем, везде, где можно доказать врожденную способность к синтезу какого-либо белка, мы сталкиваемся с тем, что построение белка предопределено на генетическом уровне. Если исходить из современных знаний, то нет ничего невероятного в том, что и иммунологическое распознавание «своего» обусловлено генетически. Речь идет не о распознавании «своего» как такового, а о генетически детерминированном единообразии химических структур. Кожный трансплантат приживляется не только на теле своего хозяина, но и у его однояйцового близнеца, а близнецы, развившиеся из одного оплодотворенного яйца, во всем идентичны именно потому, что каждый из них представляет собой генетическую копию другого. Аналогичное генетическое сходство можно получить в эксперименте путем близкородственного скрещивания мышей (инбридинг). При этом мыши становятся изогенными, и лоскуты кожи, пересаживаемые от одной особи другой в пределах такой инбредной линии, не отторгаются.

Представление о том, при какой степени генетического сходства возможна толерантность, удается получить, анализируя результаты опытов по перекрестной трансплантации кожи между животными разного пола в пределах одной чистой линии. Пол детерминируется генетически, поэтому самцы и самки никогда не могут быть полностью изогенными. У мышей и других млекопитающих можно обозначать самца как XY, а самку как XX. Мужская Y-хромосома управляет синтезом некоторых белков, не образующихся в организме самки, но все белки, которые возникают в женском организме, имеются и в мужском. Эксперименты показывают, что у большинства инбредных мышей на самцах приживается кожа и от самцов и от самок. Самцы воспринимают кожный лоскут самки потому, что ничего нового для них в нем не содержится, но самки (XX) не так легко

воспринимают кожу самцов (XY), содержащую те чужеродные элементы, которые детерминированы генами Y-хромосомы.

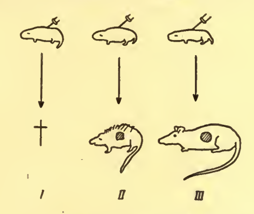
ТОЛЕРАНТНОСТЬ

Мы уже обсуждали некоторые эксперименты самой природы, при которых в эмбриональном периоде между двумя генетически несходными (двуяйцовыми) близнецами устанавливалось общее кровообращение и возникала толерантность к клеткам партнера. То же явление можно воссоздать искусственно путем введения антигена в плод.

Пусть у нас в виварии две разводки мышей. А (белые) и Б (черные), настолько высокоинбредные, что внутри каждой из этих двух групп возможны свободные пересадки. Для начала возьмем беременную мышь А и незадолго до родов введем в каждый эмбрион порцию живых клеток, взятых от эмбрионов Б того же возраста; обычно используют клетки селезенки и почек. Если все идет хорошо, роды проходят благополучно и мышата А нормально развиваются. На 6—8-й неделе, когда мыши становятся взрослыми, пересадим им кожу от мышат Б. В большинстве или во всех случаях трансплантат приживляется; перед нами — биологическая химера; белая мышь с черным лоскутом чужой здоровой кожи (фиг. 6). Назовем таких мышей $А^{Б}$. Возникшая у них толерантность строго ограничена только той разводкой, от которой взяты клетки для внутриутробной инъекции. Так, кожа других (коричневых) инбредных мышей (В) отторгается при пересадке мышам $А^{Б}$ так же легко, как при пересадке нормальным мышам (А). Толерантность у мышей $А^{Б}$ к коже мышей Б сохраняется не менее 4 месяцев и может сохраниться даже на всю жизнь, т. е. приблизительно на 2 года.

Этот эксперимент можно поставить по-разному, и при известных технических ухищрениях удается создать толерантность, произведя инъекцию в первый день жизни (но не позже). Для теории иммунологической толерантности особый интерес представляют два следующих эксперимента.

Первый очень прост: берут группу мышей $А^Б$ с прижнвленным черным лоскутом кожи н половине нз них вводят клеткн селезенкн или лимфатических узлов от



Фиг. 6. Эффект введения клеток от мышн лннин Б (черные) новорожденным лнннн А (белые).

Если использовать клетки эмбрионоа (*III*), мышь станоаится толераитной и восприннмает трансплантат черной кожи. В организме мышей линии А переживают и ааеденные эмбриональные клетки типа Б, и сами эти клетки станоаятся также толерантными к антигенам хозяина А. Если же ааодить клетки селезенки (*I*) или костного мозга (*II*) азрослого животного, то у хозяияа создается толерантность, но зрелые клетки типа Б реагируют протна хозяина, вызывая либо карликовую болезнь, либо даже смерть.

нормальной мыши А. Остальные мыши $А^Б$ служат контролем. Через 2—3 недели у подопытных животных, получивших лимфоидные клеткн, внд черных лоскутов меняется; на них перестают расти волосы, и в конце концов чужая кожа отторгается как струп. Между тем в контроле изменений нет. Этот эксперимент важен по ряду прнчин: а) он подчеркивает, что толерантность может быть индуцирована введением лимфондных клеток в первый день жизнн нли до рождения, но, очевндно, не может быть передана через лимфоидные клеткн взрослого животного; б) он показывает, что черный трансплантат по-прежнему чужероден: он не адаптнро-

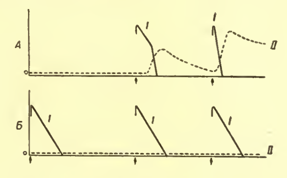
вался, клетки его не превратились в клетки типа А и он все еще сохраняет способность стимулировать клетки А, побуждая их к разрушению трансплантата; в) он заставляет думать, что толерантность обусловлена не приобретением некоторого нового качества, а скорее потерей какого-то нормального качества, восполняемого при инъекции нетолерантных клеток взрослого животного.

Второй эксперимент ставится в точности как первый в смысле способа создания толерантности, с той разницей, что новорожденные получают инъекцию не эмбриональных клеток, а суспензии клеток из селезенки взрослых мышей Б. Одному или двум мышатам ничего не вводят; это контроль. Через 2—3 недели оказывается, что подопытные мыши не совсем здоровы: шерсть их взъерошена, у них появляется диаррея, они отстают в росте. Большинство умирает, не достигнув и двухмесячного возраста. Это состояние на лабораторном жаргоне называют «карликовой болезнью»[1] (буквально — runt disease). На выживших удается трансплантация кожи мышей из разводки Б; они толерантны к чужим клеткам, клетки же, взятые от взрослого донора, не приобретают толерантности к новому хозяину. Это-то, повидимому, и приводит к карликовой болезни. Логично, конечно, заключить, что клетки двух индивидуумов, вынужденные сосуществовать, становятся толерантными друг к другу. Подобный эффект очень легко получить в опытах на молодых животных, а тем более на эмбрионах; то же самое наблюдается и у естественно возникших химер.

Все описанные выше эксперименты по созданию толерантности проводились с живыми клетками. Для более углубленного анализа процесса необходимо поставить опыты с чистым белком, взяв для удобства более крупное животное — кролика. Теперь имеются в продаже высокоочищенные препараты сывороточных альбуминов — человеческого и бычьего; бычий сывороточный альбумин (БСА) — излюбленный антиген иммунологов.

[1] Для обозначения этого синдрома некоторые предлагают термин «болезнь столкновения», который нам кажется более удачным.— *Прим. ред.*

В возрасте до 14 дней ии одио животное ие образует антнтел, но затем эта способиость быстро развнвается. В трехмесячиом возрасте нормальиый кролик дает типичиый ответ на ниъекцию стаидартиой дозы БСА — 100 *мг* на 1 *кг* живого веса. Коицеитрация аитигеиа в крови синжается равномерио в течеиие иедели, а затем кривая круто ндет вниз (фиг. 7). Имеиио в это время



Фиг. 7. Развитие толерантиости к растворимому антигеиу.

Двум кроликам был введеи белковый антиген н в разные срокн измереиа коицентрацня в кровн антнгеиа и антнтела. Нормальный кролик (*А*) впервые проиммунизироваи в 3-месячиом возрасте, антиген вводялся ускоренио, отмечено типичиое образование антител. У второго кролика (*Б*) введением антигеиа в первый день жизни создано состоиние толерантиости. Он не синтезнрует антител, не реагируи на две последовательные инъекции того же антигеиа. *I* — концентрация в крови антигеиа; *II* — концентрации в кровя антнтел.

начинают появляться аититела, которые легко обиаруживаются в течение 3 иедель. Если позже повторить введенне БСА, возникает типичный вторнчный ответ. Коицеитрация аитнгеиа с самого начала быстро падает, н активное образоваиие аитнтел начннается не позже чем через 5 дией.

Кролик, получивший стаидартиую дозу БСА вскоре после рождения, ведет себя совсем по-другому. Коицентрация аитигена, введеиного в 3-месячном возрасте, падает равномерно, без ускорення в коице первой иедели; антитела вообще не образуются. Более порази-

тельно то, что такая же инъекция еще через 3 месяца дает в точности тот же результат. Не наблюдается ни вторичного, ни даже первичного ответа. Судя по отсутствию иммунного ответа, наступает полная и, по-видимому, стойкая толерантность. Смит и Бриджес, проводившие эту работу, нашли, однако, что если первичную пробную инъекцию БСА сделать более чем через 6 месяцев после создания толерантности, то в организме кролика начинается типичное образование антител. Можно было заранее предсказать, что время введения и доза антигена должны играть в этом процессе важную роль. И действительно, новые опыты уточнили вопрос. После введения 100 *мг/кг* толерантность длится более трех месяцев, но менее шести. Если вторичный «подхлёст» произвести до утраты толерантности, то она сохраняется еще столько же; так процесс можно поддерживать бесконечно. Если же начальная доза не превышает 10 *мг/кг,* то толерантность быстро исчезает. Смит и Бриджес не без оснований предположили, что толерантность сохраняется только до тех пор, пока в организме содержится антиген.

Всякий антиген, подобный БСА, в конечном счете разрушается и выводится из организма независимо от того, развивается иммунитет или нет. Популяция клеток, имплантированных зародышу, может жить неопределенно долго, и вполне разумно сделать заключение, что толерантность в подобном случае поддерживается непрерывным высвобождением чужеродного антигена из этих пересаженных клеток. Теоретически возможен и другой тип агента, который при введении эмбриону может сохраниться в организме животного на всю жизнь. Речь идет о вирусе с низкой активностью. Хорошо изучена в этом отношении только вирусная инфекция мышей, вызываемая вирусом лимфоцитарного хориоменингита (вирус ЛМХ), поражающим иногда и людей. Случай лабораторной инфекции навел на мысль, что в 1935 г. в Рокфеллеровском институте одна из разводок мышей была инфицирована этим вирусом. Трауб, изучавший естественное течение болезни, установил, что в одной сильно инфицированной популяции болезнь протекала в основном в скрытой форме, но,

когда он вводил кровь или суспензии тканей от животных этой группы нормальным, свободным от вируса мышам, то последние гибли от острого заболевания. Очевидно, здесь крылась какая-то загадка. Проработав 3 года, Трауб показал, что животные были буквально «нафаршированы» вирусом. Вирус проникает из крови и тканевых жидкостей беременной самки в ткани плода. Некоторые эмбрионы гибнут, но большинство рождаются нормальными. В их организме не образуются антитела и не наблюдается какого-либо другого иммунного ответа, направленного против вируса, т. е. все происходит точно так, как в организме кролика, неспособного к образованию антител против БСА, при постоянном пополнении запаса антигена. Неспособность элиминировать вирус ЛХМ — еще один наглядный пример иммунологической толерантности. Это не объясняет, однако, другой удивительной особенности: мышь, неспособная к иммунному ответу против вируса, не гибнет, хотя мышь, первоначально свободная от вируса, смертельно заболевает, несмотря на свою потенциальную способность к созданию иммунитета.

Здесь возникают настолько интересные вопросы, что о них хочется поговорить, рискуя даже отклониться от основной темы. Против вируса ЛХМ иммунитет образуется с трудом; разработана, однако, стандартная методика получения напряженного иммунитета. Методика эта сводится к введению сперва убитого, а затем активного вируса, причем в крови таких мышей очень мало антител. Новую пищу для размышлений дают эксперименты с мышами, которые после заражения вирусом ЛХМ получили повреждающую дозу рентгеновских лучей. В отличие от необлученных контрольных мышей у них не появлялись симптомы болезни. Подобного рода защитный эффект может быть достигнут скармливанием мышам аналога фолевой кислоты, оказывающего на клетки повреждающее действие. И на этот раз контрольные мыши заболевают и гибнут, а получавшие антиметаболит выживают.

Оценить по достоинству значение всех этих явлений лишь предстоит, но уже сейчас в них можно усмотреть кое-что относящееся и к другим болезням. Временами

кажется, что способность реагировать на инфекцию может быть в тягость самому организму. И в самом деле, у здоровой мыши, в мозг которой введен вирус ЛХМ, вокруг мелких кровеносных сосудов появляются своеобразные «розетки» из клеток, защищающих организм от инфекции. У облученных животных или у животных, получивших аналог фолевой кислоты, такой реакции не наблюдается. Создается впечатление, что защитная реакция опаснее, чем сам вирус, против которого она направлена [1].

Здесь уместно еще раз обратить внимание на то, как неимоверно сложно сохранять организм интактным и функционирующим, несмотря на все препятствия. Регуляторные механизмы в целом созданы не каким-либо бесконечно мудрым творцом, а давлением естественного отбора. Механизм, наилучшим образом защищающий животное от бешеного натиска множества смертельных инфекций, может вовсе не подходить для борьбы с редким возбудителем, обладающим особыми свойствами. Эволюция стремится всегда создать оптимальные возможности для выживания и вряд ли входит в детали.

Возвратимся к проблеме толерантности: мы видели, что чужеродный материал (будь то клетки близкого или генетически отдаленного индивидуума того же вида, очищенные посторонние белки или сравнительно редкий вирус), попавший в организм вскоре после рождения и способный сохраняться там, обычно принимается за «свое», и иммунные реакции на него не развиваются. Такая способность к приобретению толерантности не исчезает полностью и у взрослого. Если взрослому кролику ежедневно инъецировать большие дозы чужеродного белка типа БСА, то вскоре животное утрачивает способность синтезировать анти-БСА, хотя образование антител против других антигенов, не родственных первому, все еще возможно.

---

[1] Согласно новым данным, под влняннем внруса ЛХМ развивается аутонммунная болезнь (см. ннже), которая рано нлн поздно убивает животное. Антнметаболиты и рентгеновские лучн, подавляя ннмунологнческие реакцнн по отношению к собственным клеткам животного, спасают его от гнбелн.— *Прим. ред.*

Аналогичным по сути является эксперимент со сшиванием систем кровообращения двух генетически различных мышей. Для создания таких парабионтов разработана стандартная хирургическая техника. С помощью нескольких разрезов и швов двух мышей превращают в сиамских близнецов — их кровеносные сосуды сообщаются и кровь свободно перемешивается. Если взять мышей одной и той же чистой линии, «союз» будет прочным и партнеры останутся здоровыми, но в опытах с мышами обычных разводок результаты варьируют. Обычно иммунологическое различие слишком велико, и через несколько недель смерть уносит одного или обоих партнеров. Однако от 30 до 40% пар выживают, и по крайней мере в одной серии исследований было найдено, что кожные трансплантаты, взятые от партнера, не отторгаются. Это одна из форм толерантности, которую необходимо учитывать в любой теории иммунитета.

РЕАКЦИЯ «ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА»

Выше уже шла речь о карликовой болезни, возникающей после введения клеток селезенки, взятых у взрослой мыши, однодневным мышатам другой линии. Заболевание вызвано тем, что клетки зрелого животного приобретают активный иммунитет, направленный против любых типов органических структур, отличных от структур того организма, который породил эти клетки. Оказавшись в новой, пригодной для жизни среде, они готовы «напасть» на любой компонент этой среды, который для них чужероден.

Как, возможно, и следовало ожидать, имеются большие различия в легкости, с которой карликовая болезнь развивается в системе двух линий мышей. Для простоты мы можем опустить второстепенные детали всех реальных экспериментов и рассмотреть только две чистые линии мышей A и B, четко различающихся по своим тканевым антигенам. Практически у них разные аллельные гены в локусе тканевой несовместимости *(H2)*. Работая с этими двумя линиями, мы столкнемся с животными трех типов: A, B и гибриды F_1, полученные от скре-

щивания линий А и В, которых мы назовем здесь АВ. Для ясности суммируем данные относительно возможности благополучных пересадок тканей между этими животными (табл. 5).

Таблица 5

Тканевые реакции между двумя линиями мышей — А и В

Донор	Вид трансплантации	Реципиент		
		А	В	АВ
Взрослый				
А	Кожа (взрослым животным)	Пр	От	Пр
В		От	Пр	Пр
АВ		От	От	Пр
А	Селезенка (новорожденным)	Н	КБ	КБ
В		КБ	Н	КБ
АВ		Н	Н	Н
Эмбрион				
А	Селезенка или почка (новорожденным)	Н	Т	Н
В		Т	Н	Н
АВ		Т	Т	Н

Пр — приживление трансплантата;
От — отторжение трансплантата;
КБ — карликовая болезнь;
Т — толерантность;
Н — нет видимого эффекта.

Гибрид первого поколения обладает обоими генами тканевой несовместимости. Поскольку мы имеем дело с чистыми линиями, то их генетический состав в отношении разбираемых генов будет выглядеть так:

Линия	А	В	АВ
Гены	*АА*	*ВВ*	*АВ*

Следовательно, для гибрида антигены А и В являются «своими», и он примет кожный лоскут от любого родителя. Между прочим, нужно быть осторожным и не делать отсюда вывода, что ребенку можно трансплантм-

ровать кожу от обоих родителей. Человеческие индивидуумы гетерозиготны и притом по многим генам, поэтому чрезвычайно маловероятно, что ребенок унаследует все антигены как отца, так и матери.

Однако клетки чистых линий А и В, прижившиеся в толерантном к ним гибриде АВ, находятся в среде, содержащей чуждый компонент, а это становится важным, если трансплантированные клетки относятся к лимфоидному ряду. В этом случае они вызывают карликовую болезнь. Эта болезнь возникает лишь при условии, что лимфоидные клетки донора пробудут в тканях хозяина определенный срок. Если ввести клетки селезенки, взятые от взрослой мыши А, в организм взрослой мыши В или наоборот, то такие клетки не приживутся. Клетки А могут выжить в чуждом хозяине лишь при следующих условиях: а) если они введены новорожденному реципиенту; б) если реципиент облучен и при этом разрушена его собственная лимфоидная ткань или в) если реципиентом служит гибрид первого поколения, у которого один из родителей принадлежит к типу А.

Переходя к опытам на курах, мы сталкиваемся с новой интересной экспериментальной ситуацией. Экспериментаторы давно отмечали любопытное явление при введении куриному эмбриону крови или суспензии клеток от взрослых кур, однако суть феномена прояснилась лишь недавно. Эти опыты можно ставить по-разному, но, вероятно, простейшая постановка сводится к следующему: кровь птицы, к которой добавлен раствор гепарина, предотвращающего свертывание, помещают на хориоаллантоисную мембрану. Это самая наружная мембрана куриного эмбриона, располагающаяся непосредственно под скорлупой и выполняющая функцию легкого — перенос кислорода из воздуха в кровь. В процессе инокуляции мембрана отделяется от скорлупы, и кровь вместе с содержащимися в ней лейкоцитами растекается по поверхности приблизительно в 14 *см*². Спустя 4 дня на мембране обнаруживается от 20 до 100 белых пятнышек диаметром 1 *мм*. Спустя еще 2—3 дня пятнышки увеличиваются, образуя сферические белые узелки, нередко с твердым возвышением в центре. Одно-

временно селезенка эмбриона увеличивается и становится бугорчатой. Из таких яиц вылупляются больные цыплята, которые вскоре умирают при явлении малокровия и общей слабости.

Реакция эта, именуемая обычно феноменом Симонсена, в последние 2 года особенно занимала меня самого, и потому, быть может, я чрезмерно увлекаюсь, делая широкие выводы из наших экспериментов. (Замечу в скобках, что моим юным самоуверенным коллегам я всегда советую: «Делай в экспериментах как можно больше своими руками и, размышляя над своей темой, помни, что она важна не только сама по себе, но и в связи с широким кругом смежных проблем».) Как бы то ни было, из опытов с куриными зародышами можно почерпнуть целый ряд важных фактов, представляющих интерес для понимания реакции «трансплантат против хозяина».

Как и в случае карликовой болезни у мышей, у высокоинбредных цыплят реакции не наступает. Если имеется чистая линия кур и кровь взрослой птицы переносится в зародыш той же разводки, то на мембране или вовсе не бывает крапинок, или их значительно меньше, чем у генетически неродственных эмбрионов. Роль генетических факторов выступает особенно наглядно, если эффект связан только с двумя генами. В одном из экспериментов клетки петуха АА были испытаны на 4 зародышах, развивающихся в яйцах, отложенных покрытой им курицей АВ. На двух мембранах крапинок не было вовсе, а на остальных по 110 и 203 соответственно; первая пара, несомненно, была типа АА, а вторая — типа АВ.

Повреждения, бесспорно, вызваны лейкоцитами и, по всей вероятности, именно лимфоцитами. Число узелков, индуцируемых известным числом лейкоцитов, можно поэтому использовать для определения минимального числа клеток, необходимых для развития процесса. В среднем одному очагу поражения соответствует 10 000 лимфоцитов.

Доказано, что пассированные клетки размножаются в эмбрионе и сохраняют по крайней мере некоторые из своих свойств. Активное начало удается перенести от

одного эмбриона другому, пользуясь суспензией клеток из увеличенной селезенки. На новой хориоаллантоисной мембране возникают многочисленные пятнышки; правда, по размерам они меньше и более вариабельны, чем узелки, вызываемые исходными клетками крови взрослой птицы. Нам удалось осуществить не более трех-четырех пассажей.

Быть может, наибольший интерес представляет скорость наступления реакции. Рассматривая белые пятнышки на срезах, сделанных на 2, 3 и 4-й день после заражения, можно убедиться, что они появляются в первые часы пребывания клеток на мембране. Поскольку для инокуляции берутся клетки нормальных птиц, то это должно означать, что либо клетки преадаптированы к реакции с чужеродным антигеном, имеющимся в клетках эмбриона-хозяина, либо весь процесс распознавания чужеродного антигена и подготовки к синтезу специфических антител совершается в изолированной клетке и за малый срок, порядка нескольких часов. Эта находка, по нашему мнению, имеет прямое отношение к спору, который ведут сторонники селективной и инструктивной теорий иммунитета.

Осталось объяснить, почему на хориоаллантоисной мембране развиваются именно непрозрачные пятнышки белого цвета. Свою форму они приобретают в результате массивной пролиферации клеток, в основном собственных клеток зародыша, а частично потомков введенных иммунологически зрелых клеток. Еще многое предстоит изучить, но в общих чертах ясно, что, если иммунологически компетентная клетка взрослого сталкивается с чужеродным антигеном, с которым она может реагировать, то высвобождаются вещества, стимулирующие пролиферацию как введенных клеток, так и близлежащих клеток самого хозяина. Если достаточно иммунологически компетентных посторонних клеток и поставляющих соответствующий антиген клеток хозяина, то возникает своеобразный порочный круг, что и приводит быстро к накоплению плотноупакованной массы поврежденных клеток, представляющей собой как раз непрозрачный центр пораженного участка мембраны.

* *
*

7. Клонально-селекционная теория иммунитета

В последние 3—4 года в умах исследователей, изучающих основы иммунитета, происходит своего рода революция. До того как датский иммунолог Ерне опубликовал в 1956 г. свои мысли о применении теории «естественного отбора» к иммунитету, ни один иммунолог не сомневался в том, что чужеродное вещество, антиген, изменяет клетки, образующие антитела, заставляя (или инструктируя) их синтезировать белки требуемой специфичности, структуры которых наилучшим образом пригнаны к антигену. Казалось, мы имеем дело с чем-то почти столь же определенным, как соотношение между структурами поверхности монеты и чекана, выдавливающего на ней изображение. Кстати, эта метафора использовалась часто: говорили, что антиген, вошедший в клетку, служит своего рода штампом, оставляющим специфический отпечаток в синтезирующихся молекулах гамма-глобулина.

Ерне, по существу, задал вопрос: что же мы знаем об инструктивном действии антигена, заставляющего клетку производить антитела заданной специфичности? Не могут ли клетки спонтанно вырабатывать большой

набор потенциальных антител, а проникающий в клетку антиген находит среди этих естественных антител соответствующее ему по специфичности? В результате поступает сигнал и увеличивается синтез естественных антител именно данного типа.

Эта идея послужила стимулом для тех, кто интересовался иммунологическими теориями, и в 1957 г. Тэлмидж и Бернет опубликовали свои соображения о способах модификации селекционной теории с тем, чтобы она могла преодолеть многие из тех трудностей, в которых запутались старые теории. По достаточно очевидным причинам я буду обсуждать эти селекционные теории главным образом с позиции так называемой клонально-селекционной теории, которая мне, естественно, ближе других. Эта простейшая теория лишена внутренних противоречий, но именно потому, что она так проста, она, быть может, ошибочна. Однако до сих пор против нее не выдвинуто решающих возражений, а есть хорошее правило — не усложнять гипотезу, пока в этом не возникла абсолютная необходимость. «Бритва Оккама» все еще остается полезным инструментом.

Клонально-селекционная теория — это обобщение, касающееся целого ряда биологических явлений, и ему присуща слабость, свойственная всем биологическим обобщениям. Теория может лишь частично отражать действительность, и все, что от нее требуется,— это облегчить понимание массы разнородных наблюдений и экспериментальных данных. Быть может, вследствие неизбежной связи мыслителя, который сам представляет собой организм и, следовательно, продукт эволюции, с изучаемыми им явлениями, биологические теории всегда носят характер предварительных. Во многих отношениях наивно пытаться делать какие-то обобщения, касающиеся соматических клеток, когда мы почти ничего не знаем о процессе клеточной дифференцировки.

В то же время нельзя отказываться от необходимости постоянно создавать новые теоретические обобщения на основе имеющихся в данный момент знаний. Ни преподавание, ни практическая деятельность экспериментатора невозможны без предварительных обобщений; для

прогресса науки требуется непрерывное рождение новых гипотез, проверяемых в эксперименте.

Главное, а строго говоря, и единственно, чего нужно требовать от удачного обобщения,— это чтобы оно побуждало ученых поставить такие эксперименты, которые были бы способны его опровергнуть. Ни один опыт, ни одно наблюдение никогда само по себе не может доказать, что оно верно. Любая научная теория или обобщение, по самой природе науки, рано или поздно устаревает. Всякий раз, когда тот или иной подход оказывается ошибочным или недостаточно полным, его приходится модифицировать, чтобы объяснить новые факты, и при этом старая теория в конце концов изменяется почти до неузнаваемости или отбрасывается. Если теория ускоряет прогресс науки, то это то, чего от нее можно ждать в идеале.

Суть клонально-селекционной теории заключается в предположении, что иммунитет и синтез антител — это функции клонов мезенхимных клеток. Каждый клон характеризуется способностью составляющих его клеток иммунологически реагировать с очень небольшим числом антигенных детерминант. Во всех случаях это число может быть равно двум, но мыслимы также и такие числа, как 1, 3 или 4. Выше уже обсуждалась природа антигенной детерминанты — определенной химической группировки на поверхности антигенной частицы или макромолекулы (см. гл. 5). Клетка иммунологически компетентна, если она несет на своей поверхности рецептор — аналогичную антителу структуру, которую можно охарактеризовать как фиксированное на клетке антитело и которая позволяет ей реагировать с данной антигенной детерминантой. Для данного рассуждения не важно, имеет ли клетка какие-нибудь другие типы рецепторов. Контакт со специфической антигенной структурой как бы запускает механизм, и, согласно мысли, лежащей в основе клонально-селекционной теории, эта стимуляция играет главную роль, определяя видимые изменения в числе и типах мезенхимных клеток организма. Пусковое действие иммунологического контакта, по-видимому, индуцирует изменения, которые в зависимости от многих сопутствующих факторов выливаются в ту или иную

форму; может наступить гибель или повреждение клетки с высвобождением продуктов, оказывающих стимулирующее или повреждающее действие; возможна стимуляция пролиферации с морфологическими изменениями или без них; клетки могут превратиться в плазматические с их способностью к активному синтезу и высвобождению антител. Какая именно реакция разовьется, будет зависеть по существу от физиологического состояния клетки и природы внутренней среды, в которую она попадает после стимуляции.

По причинам, которые уже обсуждались, во взрослом организме клетки обладают иммунологическими структурами, соответствующими антигенным детерминантам, которых нет среди собственных структур организма.

Если принять эту теорию, то следует считать, что каждый лимфоцит, плазматическая клетка или макрофаг несет иммунологическую метку. Число таких меток достигает 10 000, причем на каждую клетку их приходится в среднем по две. Это требует допущения о существовании 10^8 потенциальных клонов, каждый из которых происходит путем размножения одной или очень небольшого числа камбиальных клеток.

Большинству иммунологов кажется малоправдоподобной гипотеза, согласно которой в эмбриональном периоде без всякого контакта с чужеродными антигенными детерминантами возникает 10^4 или более специализированных структур, «предназначенных» к взаимодействию с этими антигенами. Это возражение скорее интуитивно, чем логично. В конце концов мы же знаем, что в процессе эмбрионального развития в структурах и функциях тела реализуется гигантский поток информаций, измеряемый несколькими миллионами битов. Есть ли веские основания сомневаться в том, что в генетическом аппарате оплодотворенного яйца может быть заложено еще каких-нибудь 10 000 единиц информации. Можно представить себе по крайней мере три источника происхождения этих 10 000 структур.

1. В наследственном аппарате может быть заложено указание, что в ходе развития в нужное время и в подходящих тканях должны появиться все 10 000 структур. Другими словами, мы принимаем их появление как

часть нормального процесса дифференцировки и на этом ставим точку.

2. Известно существование соматических мутаций; известно также, что некоторые участки генетического аппарата особенно склонны к мутациям. Если в родоначальных мезенхимных клетках та часть генетического механизма, которая ответственна за специфичность строения антитела, в течение эмбрионального развития станет на некоторое время высокомутабельной, то организм получит множество самых разнообразных структур, которые обеспечат возникновение всех мыслимых типов антител.

3. Недавно возникло основанное на идеях Сцилларда соображение относительно того, что все структуры организма состоят пусть из огромного, но все же конечного набора химических структур, продуцируемых клеткой и перерабатываемых ее ферментами. Это по существу — вариант первого пункта и для дальнейшего его обсуждения пришлось бы далеко уклониться в сторону технических деталей.

Селекционные теории по самой своей природе требуют существования обширной популяции, специфичность членов которой определяется исключительно случайностью и где может действовать отбор; все это, без сомнения, заставляет нас отдать явное предпочтение второй альтернативе, т. е. предположению о временно возникающей высокой мутабельности. Вовсе не обязательно, что какое-либо из этих предложений окажется верным, да и само допущение о существовании 10 000 структур произвольно.

Можно понять тех, кто спрашивает, к чему все эти усложнения, если существует ясная в своей простоте «инструктивная» теория. Но ведь инструктивная теория не способна объяснить феномен распознавания «своего» (описанный в гл. 6). Особенно важно, что за «свои» принимаются и вещества или клетки, отличные по своему генетическому происхождению, если только их ввести в организм в эмбриональном или раннем постнатальном периоде. Необходимо найти какое-то объяснение тому, как в эмбриональном периоде организм приобретает или порождает информацию, позволяющую

ему иммунологически дифференцировать «свое» от «не своего».

Пытаясь представить себе процесс, в ходе которого возникает такого рода информация, стоит, я думаю, временно провести аналогию с более привычным способом передачи информации — со словами. Чтобы сделать это, нужно в какой-то мере суммировать и дополнить то, что говорилось о природе структур, взаимодействующих в иммунных реакциях. Существуют веские экспериментальные доказательства, что реагирующие участки двух гигантских молекул, молекул антигена и антитела, сами по себе очень малы. Во всех случаях речь тут, вероятно, идет о группировках из 2—5 аминокислотных остатков или эквивалентных им единицах.

Если верно то, что около четырех аминокислотных остатков ответственны за каждую специфическую иммунную структуру, будь она на гуморальном антителе или на клеточной поверхности, то мы вновь можем обратиться к аналогии между 20 наиболее распространенными аминокислотами и буквами алфавита (см. гл. 6). Каждую группировку можно обозначить комбинацией из четырех букв, например *хрмп*. Для простоты примем, что все структуры можно представить сочетаниями из четырех букв, не исключая при этом возможности, что некоторые из них лучше было бы передать одно-, двух- или трехбуквенными «словами». Проводя аналогию с беспорядочным процессом, дающим в эмбрионе громадное множество потенциальных структур, давайте представим себе электронную счетную машину, составляющую случайные четырехбуквенные сочетания из обычного алфавита. Если мы получим 10^7 слов, то вероятность встретить среди них каждое из возможных четырехбуквенных сочетаний хотя бы один раз будет равна 0,99. Например, мы можем получить такой ряд из восьми последовательных слов: *мипт, абвг, арст, вхут, обдр, минч, тело, хрмп, лицо*.

Допустим, что знатоки языка заняты тем, что из вереницы этих случайных сочетаний вычеркивают все осмысленные слова; в указанном примере они вычеркнут такие слова, как «тело» и «лицо». В конечном счете мы получим определенную, теоретически полную инфор-

мацию, т. е. полный набор возможных неосмысленных сочетаний из 4 букв. Любое сочетание, которого в этом наборе нет, наверняка можно будет найти в словаре. Точно так же можно поступить и с сочетаниями из одной, двух и трех букв.

У нашей счетной машины еще одно свойство: после завершения работы по отбору все оставшиеся «слова» сохранятся у нее в памяти и в ответ на любой запрос могут быть «выданы» в неограниченном количестве, но только если они действительно сохранятся. Осмысленных сочетаний машина не выдает. Как я указывал, антитело или антитело-образующая клетка располагают структурой, соответствующей по принципу плюс — минус комплементарности довольно ограниченной химической структуре, которую вполне можно обозначить комбинацией из четырех прописных букв, скажем *ХРМП*. Антитело или синтезирующую его клетку тогда можно было бы изобразить такими же, только строчными буквами, чтобы показать, что контакт между *ХРМП* (антиген) и *хрмп* (антитело или клетка) осуществляется по принципу соответствия, как соответствует ключ замку. Контакт этот может вызвать развитие различных физических и биологических процессов; по крайней мере имеются все основания считать, что если такой контакт произойдет в эмбриональном периоде, то клетки будут или разрушены, или, что почти то же самое, не будут размножаться.

Согласно клонально-селекционной теории, при этом информация создается в точности так же, как мы только что наблюдали в случае с вычеркиванием всех осмысленных слов. Продолжая аналогию, представим себе, что все собственные компоненты тела соответствуют осмысленным сочетаниям, состоящим не более чем из четырех букв. Чтобы показать размер информации, которую можно передать этим материалом, попытаемся изложить клонально-селекционную теорию иммунитета, пользуясь теми словами, в которых не более 4 букв[1].

---

[1] Особенность английского языка — преобладание коротких — одно- или двусложных слов — позволила автору выполнить это условие. Ниже мы помещаем соответствующий русский текст, со-

«To know self from not self is a main need for life. In the womb it is laid down what is to be let live in the body. Self is what no cell dare act upon to harm; any cell that may harm self must die. What may come from air or soil the body will deal with as evil. A cell eats the germ for this is the best way to keep it from harm. Also any cell line made apt in the womb will when they meet the key unit grow fast if the dose of it is tiny but die if it is too much».

Всякий раз, когда молекулярная структура, соответствующая одному из этих слов, сталкивается с клеткой, несущей комплементарную конфигурацию (обозначаемую строчными буквами, например *the main* и т. д.), наступает, по определению, смерть данной клетки и в конце концов всех клеток, входящих в клоны, комплементарные компонентам организма. К моменту рождения все клоны (осмысленные сочетания букв), комплементарные «своим» компонентам, элиминируются, удаляются из организма.

В сроки, близкие к рождению (или вылуплению), интересующие нас клетки меняют свою реактивность. Взаимодействие с соответствующим антигеном вместо того, чтобы подавить или разрушить клетку, стимулирует теперь пролиферацию и образование антител. Допустим, в организм проникает не очень опасная бактерия, имеющая структуру типа *ХРМП*. Рано или поздно она встретится с клетками клона типа *хрмп*, и это повлечет за собой размножение клеток и синтез антител, которые примут определенное участие в нейтрализации вредоносной активности бактерии.

Здесь нет необходимости расписывать, чтó антитело может сделать с бактерией; излишни и длинны рассуждения об антителах как важнейших элементах защит-

---

ставленный из слов, в которых не более 8 букв. «Отличать свое от чужого — главное условие жизни. Уже в чреве заложено то, что будет жить во взрослом. «Свое» — все, чему клетки не могут вредить; а те, что вредят, должны умереть. Со всем, что приходит из почвы или из воздуха, идет борьба как со злом. Клетки пожирают микробов, спасая от них организм. Число клеток любого клона, берущего начало еще в утробе, при встрече с ключевым агентом быстро пойдет вверх, если доза агента мала, но гибель их ждет, если его слишком много».— *Прим. ред.*

ных сил организма. Тем не менее в ряде случаев они чрезвычайно эффективны, не только убивая, но и дезинтегрируя инфект. Очевидно, должны существовать определенные обстоятельства, благодаря которым подобная разрушающая активность направлена лишь против посторонних веществ или клеток, но не против элементов собственного тела. На страницах, посвященных нашей аналогии с осмысленными и бессмысленными словами, был, надеюсь, изложен приемлемый способ, которым каждый из нас получает запас информации, гарантирующий защиту от чуждого материала и неприкосновенность своего.

В этом суть клонально-селекционной теории. Если такая информация действительно возникает, то, несомненно, примерно так, как мы описали; большинство других теорий иммунитета попросту не ставит такого вопроса, а следовательно, и не отвечает на него.

Клонально-селекционная теория в первую очередь интересуется клонами клеток; поэтому необходимо назвать относящиеся сюда типы клеток. В гл. 5 уже рассмотрены возможные взаимоотношения камбиальных (родоначальных) клеток, лимфоцитов, плазматических клеток и макрофагов. В клонально-селекционной теории предполагается, что отдельный клон, все члены которого обладают потенциальной способностью реагировать с некоторыми антигенными детерминантами, возможно, содержит полный набор мезенхимных клеток. Эритроциты и гранулоциты, по-видимому, не способны к иммунным реакциям и обращению в клетки менее специализированных типов. Если мы верно оценили функции камбиальной клетки, лимфоцита и плазматической клетки как важнейшие, а функцию макрофага как менее существенную, то едва ли нам удастся избежать утверждения, что лимфоцит — главное средство передачи иммунологической информации. Он обладает всеми необходимыми для такой роли свойствами. Начнем с того, что такие клетки должны быть подвижными, достигая любой точки тела, в которую может попасть чужеродный материал; согласно теории, их должно быть много, по крайней мере не менее 10^4 клонов; они должны быть способны как к быстрой пролиферации (что часто

требуется при заражении), так и к быстрому элиминированию. В организме человека насчитывают около 10^{13} лимфоцитов, менее $1(\pm 0{,}2)\%$ которых циркулирует в крови. Средняя продолжительность их жизни около 3 недель, но имеются веские основания полагать, что некоторые существуют лишь несколько часов, а другие около года. Новейшие исследования показывают, что лимфоциты непрерывно циркулируют между кровью и тканями. Они постоянно разрушаются и возникают вновь. Лимфоциты фактически быстрее всех клеток организма разрушаются такими агентами, как рентгеновские лучи и препараты из группы кортизона; они способны к быстрой реакции в критических условиях.

Следует поговорить и о природе самих клеток. Предположим, мы сами конструируем клетку — хранительницу информации,— способную распознать специфический стимул и затем, когда нужно, включить механизм пролиферации и секреторной активности. Всякий, кто знаком с цитологией, знает, что «рабочим органом» клетки является протоплазма. Ядро — это «штаб-квартира» клетки; там хранится информация, потребная для воспроизведения клетки и поддержания активности протоплазмы.

Очевидно, если нам нужна клетка с описанными выше свойствами, мы выберем клетку с полным набором генетической информации и большими возможностями, т. е. с хорошо развитым ядром. В эффективном же протоплазматическом механизме особой нужды нет. Все, что требуется от протоплазмы,— это доставлять информацию в ядро, для чего, по-видимому, служат поверхностные рецепторы и минимум протоплазмы, обеспечивающей их существование.

Изложенные требования фактически являются одновременно точным описанием малого лимфоцита.

Дальнейшее развитие клонально-селекционной теории может вестись во многих направлениях, и с помощью ряда соответствующих допущений ее можно превратить в теорию, объясняющую все известные нам явления иммунитета. Кроме того, она может подвергаться дальнейшей модификации, например, если принять возможность переноса генетической (иммунологической)

информации от одной соматической клетки к другой — возможность, которую сейчас интенсивно исследуют. Однако хватит, пожалуй, говорить о теории в неопределенных выражениях — мы попытаемся дать возможно более четкую картину развития иммунных процессов, соответствующую высказанной здесь точке зрения; подробно и просто будет обсуждено то, что происходит в организме молодого животного, переходящего из оберегающей его среды материнского чрева в полный опасностей внешний мир. Необходимо подчеркнуть, что многое тут лишь предположение, но оно иллюстрирует преимущества клонально-селекционного подхода.

Тимус — орган, где в эмбриональном периоде концентрируются мезенхимные клетки, потенциально несущие иммунологическую метку. Это клетки, развитие которых в организме плода не было заторможено и которые располагают метками лишь в отношении «не своих» антигенных детерминант. Предположим, что меток-структур осталось 5000, что они образуются беспорядочно и так же случайно попарно распределяются по клеткам, от которых берут начало различные клоны. И как только в кишечнике после рождения появятся бактерии, создается благоприятная возможность и даже необходимость развития иммунной реакции. После контакта антигенной детерминанты А с клеткой клона (а) последняя изменяется, начинается дедифференцировка и пролиферация в селезенке или в лимфатическом узле; при этом образуются новые лимфоциты клона, уже с повышенной реактивностью. Если теперь им доведется реагировать с антигеном А, то пролиферация пойдет еще более энергично. Поселившись в лимфоидном фолликуле, они дают начало зародышевому центру, производящему новые лимфоциты. А если случай забросит их в другие участки селезенки или лимфатических узлов, то развитие пойдет в направлении плазматических клеток, способных продуцировать антитела. Можно предположить, объясняя тем самым ряд загадочных фактов, что клетки возвращаются в тимус и там вновь зачинают образование лимфоцитов, способных реагировать по типу первичного ответа. С возрастом тимус уменьшается, поэтому наиболее разумно считать, что большинство

циркулирующих клеток относится к субклонам, образовалось в селезенке и лимфатических узлах и способно к реакции по типу вторичного ответа.

Можно представить себе, что во взрослом животном множество стимулированных клонов, соответствующих тем антигенам, которые проникли в организм, сосуществует с постоянно убывающей в числе армией клонов, которые никогда не подвергались стимуляции. Количество циркулирующих антител служит в известной мере показателем процента плазматических клеток в клоне; способность реагировать по типу вторичного ответа указывает на наличие стимулированных субклонов, но не обязательно в форме плазматических клеток. Пожалуй, стоит добавить, что какой бы теории образования антител и иммунитета ни придерживаться, проблема распределения активных клеток решается одинаково.

Было бы весьма заманчивым доказать, что все механизмы иммунологической реактивности уже заложены до рождения и что у взрослого отсутствует способность вырабатывать новые структуры. Это последнее предположение с общебиологических позиций кажется весьма маловероятным. Каков бы ни был механизм возникновения новых структур, в эмбриональном периоде он, пусть в значительно меньшей степени, должен функционировать и после рождения, хотя, пожалуй, лишь в дедифференцированных, как бы омолодившихся клетках. Если это действительно так, то должен существовать регуляторный механизм, предотвращающий размножение «запрещенных» клонов, т. е. таких, активность которых направлена против собственных компонентов организма. Простейший механизм предупреждения опасности мог бы основываться на том, что если иммунологически компетентная активная клетка благодаря контакту с антигеном стимулируется и начинается пролиферация, то она должна пройти через фазу дедифференцировки, во время которой новый контакт с антигеном разрушает ее или по крайней мере блокирует пролиферацию. Другими словами, всякая антигенная структура, присутствующая в достаточном количестве, подавит пролиферацию клеток соответствующего клона. Это относится и к искусственно созданным усло-

виям (например, если кролику внутривенно введена большая доза чужеродного сывороточного белка). В гл. 11 обсуждается возможность выпадения этого регуляторного механизма при аутоиммунных заболеваниях.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СЕЛЕКЦИИ КЛОНОВ

По существу, в основе клонально-селекционной гипотезы лежит генетика соматических клеток; эта гипотеза рассматривает те особенности соматических клеток, благодаря которым наследственные различия поддерживаются во многих клеточных генерациях. До сих пор не доказано наличие у соматических клеток полового процесса или способности каким-нибудь другим путем обмениваться генетическим материалом. Поэтому здесь неприменимы обычные методы генетического анализа. Есть, однако, достаточно веские причины полагать как на основании теоретических соображений о природе клеточного деления, так и исходя из экспериментальных данных, что по типу и частоте мутаций соматические клетки сходны с половыми. Вдобавок мы должны признать, что в ходе дифференцировки неизбежно имеет место целая серия контролируемых и направленных изменений в генетических возможностях клеток. Пожалуй, из всех различных областей биологии область дифференцировки наименее изучена.

У иммунизированного животного, без сомнения, имеются клетки, способные дать потомство с вполне определенной иммунологической реактивностью. Поэтому у рассматриваемых нами клонов должны существовать какие-то пути передачи генетической информации. Сама информация не обязательно должна содержаться в ядрах или в ДНК. Тем не менее, поскольку нам известен только такой способ хранения информации в любом организме крупнее вируса, то мы и вынуждены обратиться прежде всего именно к такому механизму.

Дискуссии, особенно с генетиками, работающими в области микробиологии, выявили различные модификации селективных теорий иммунитета. Можно предположить, что в диплоидной клетке имеется пара хромо-

сом, несущих по локусу, контролирующему антитело определенной специфичности. Подобные клетки способны синтезировать одно или два антитела, но не более. Однако заранее нельзя отрицать возможности существования в каждой клетке генетической информации для трех или десяти разных структур, но с условием, что одновременно активируется не более двух. Вместе с тем любое значительное увеличение числа потенциально иммунных структур уничтожило бы наиболее привлекательную особенность клонально-селекционной гипотезы — ее способность объяснять распознавание «своего» как результат осуществляемого на клеточном уровне элиминирования «запрещенных» клонов. Можно, конечно, представить себе ситуации, обеспечивающие длительное торможение определенных потенций клетки, причем она не разрушается и все еще сохраняет главное, что требуется для клональной селекции, а именно свою преадаптированность, ограниченную реактивность и способность к передаче иммунологической памяти своим потомкам. Однако возможности эти будут заслуживать обсуждения лишь в том случае, если простая клонально-селекционная теория окажется несовершенной.

Не исключены и другие варианты: возможно, например, что информация сохраняется не в ядерной ДНК, а в рибосомах цитоплазмы или в РНК ядра, может быть в ядрышке. Допустим, что механизмы синтеза белка рибосом, раз включившись по сигналу из ядра, продолжают далее функционировать самостоятельно и самовоспроизводятся. Такая постановка вопроса не противоречит никаким фактам иммунологии. Все же удобнее обсудить этот вопрос по рассмотрении других иммунологических теорий, что и будет сделано в гл. 8.

Новейшие работы по адаптивным ферментам бактерий, пожалуй, послужили главным стимулом к поискам теории образования антител, которая не утверждала бы, что антиген вносит необходимую информацию в клетку. Ферменты и антитела во многом сходны, а наблюдения показали, что ферменты часто синтезируются только после контакта клетки с субстратом; это еще раз подчеркивает сходство антител с адаптивными ферментами. Сейчас почти единодушно признается, что микроб об-

разует лишь те адаптивные ферменты, которые детерминированы генетически; во многих случаях можно показать, что действие субстрата или индуктора сводится к высвобождению ингибитора, обычно тормозящего тот механизм, который синтезирует соответствующий фермент. Фактически стало догмой утверждение, что поток информации, контролирующей белковую структуру, имеет направление

ДНК ⟶ РНК ⟶ Белок

и что специфичность белка закодирована в ДНК. Стало почти ламаркианской ересью [1] думать, что факторы внешней среды способны вызывать какие-либо значительные наследуемые изменения в структуре белка или в любом участке генетического аппарата. Под действием облучения или химических веществ, например азотистого иприта, частота случайных мутаций или повреждений хромосом легко увеличивается. Однако изменения, возникающие при этом в организме, никак не коррелированы с природой мутагена. История биологии свидетельствует о постепенном опровержении теорий, согласно которым среда порождает организмы или вызывает изменения в них. Не солнце родит личинок в дохлой собаке и вовсе не из нильского ила возникают ласточки; бактерии не зарождаются спонтанно, а вирус герпеса не появляется от действия света и ветра на губы. Для всех теперь очевидно, что наследуемые изменения индуцируются лишь при переносе или модификации генетической информации и что обсуждать эти изменения следует в генетических терминах. Если способность к образованию антител и иммунологическая специфичность являются признаками, передающимися из одного поколения клеток в другое, то можно полагать, что они возникают благодаря мутации, дифференцировке или получению генетического материала из другой системы, но не как результат прямого действия структуры, попадающей в клетку из внешней среды.

---

[1] Само выражение «ламаркиаиская ересь» свидетельствует о догматизме автора (см. Предисловие к русскому изданию). — *Прим. ред.*

* *
*

8. Другие теории иммунитета

В ходе многочисленных дискуссий, происходивших в разных странах в 1958—1960 гг., у меня создалось впечатление, что большинство химиков и иммунологов твердо придерживаются ортодоксальной точки зрения на биосинтез антител как на процесс, специфичность которого непосредственно формируется под влиянием антигена, тогда как генетики, интересующиеся проблемой в целом, предпочли клонально-селекционные идеи или некоторые их модификации.

Поэтому просто необходимо оттенить лучшие стороны ортодоксального теоретического подхода, который начиная с 1937 г. развивали Ландштейнер, Мадд, Гауровиц, Полинг и Каруш. Когда иммунология делала лишь первые шаги, Эрлих в теории боковых цепей высказал по существу селекционные идеи, касающиеся процесса образования антител. Образование антител было представлено как перепроизводство чего-то уже предсуществующего в клетке (и, следовательно, генетически детерминированного). Ландштейнер, занимавшийся иммунохимией, показал, что можно получить антитела, направленные против синтетических веществ, подобных

арсаниловой кислоте, которая заведомо не могла встречаться в живых организмах. Он не видел другого выхода, кроме как принять, что чужой антиген штампует комплементарные себе структуры в глобулине, образованном клеткой. В 1940 г. Полинг указал, что эту точку зрения можно развить таким образом, что она не будет противоречить распространенным взглядам на структуру и свойства белков, причем ее обоснованность даже возрастет.

В своем современном виде теория Полинга утверждает, что гамма-глобулин первоначально синтезируется в виде полипептидной цепи и не имеет иммунологических свойств. Они рождаются в процессе вторичного и третичного свертывания длинной тонкой нити в сферическую или сигаровидную молекулу антитела. Каруш допускает, что вначале образуется пластичный каркас (в том смысле, что термодинамически равновероятны многие различные конфигурации), который может принимать пространственно комплементарную структуру при контакте с антигенной детерминантой. Когда «упаковка» закончена, извитая цепь может быть стабилизирована в застывший каркас благодаря замыканию дисульфидных и водородных связей между соседними фрагментами. Затем антигенная матрица высвобождается и, возможно, используется вновь. Пока антиген остается в клетке, он способен служить матрицей при заключительной упаковке молекулы глобулина, с образованием специфического антитела. Антигенная детерминанта — очень маленькая химическая структура, и несложный расчет показывает, что меньше 1 *мкг* (0,000 001 *г*) вещества достаточно, чтобы на каждую лимфоидную клетку человеческого тела пришлось по одной антигенной детерминанте, а поэтому нельзя и доказать, что в клетке, образующей антитела, нет антигена.

Существуют веские чисто химические возражения против этой гипотезы, по крайней мере в той ее форме, которую отстаивает Каруш. Все, что известно о структуре уже полностью охарактеризованных низкомолекулярных белков и полипептидов, показывает, что связи —S—S— между пептидными цепями никоим образом

не случайны. Внутримолекулярные связи замыкаются лишь несколькими путями, и есть все основания полагать, что при данном размере и последовательности аминокислот в полипептидной цепи, при стандартной в физическом отношении среде, в которую эта цепь высвобождается, способ ее вторичного и третичного свертывания предетерминирован.

Недавно было доказано, что кроличье антитело можно расщепить на три примерно равных фрагмента, два из которых обладают характерным признаком антитела — соединяются с антигеном, хотя и не преципитируют его. Третий — легко кристаллизуемый *высокоантигенный* белок, который вовсе не обладает активностью антитела. Представляется вероятным, что для образования одной молекулы антитела необходимо одновременное протекание нескольких различных процессов синтеза и вполне возможно, что лишь один из них ответствен за синтез активного центра антитела. Мы все же слишком мало знаем о деталях внутриклеточных процессов, чтобы категорически исключить возможность того, что фрагмент антигена каким-то образом «встраивается» в механизм, синтезирующий белок, с образованием своего рода «генокопии», обеспечивающей его перенос от клетки к клетке. Можно лишь сказать, что общее направление развития идей, касающихся реализации генетической информации в синтезе функционально активного белка, уводит нас в сторону от предположения о возможности такого «встраивания».

Есть по меньшей мере один способ доказать, что теория, утверждающая, будто специфичность антитела зависит исключительно от вторичной и третичной структуры, неверна. Для этого нужно показать, что против нескольких антигенов сходного типа у животных одного и того же вида могут синтезироваться антитела с различной и характерной структурой. Если нужно, как в данном случае, установить идентичность двух белков, то не всегда требуется выяснять полную химическую структуру каждого из них. Существует метод, именуемый на лабораторном жаргоне методом «отпечатков пальцев», позволяющий получать необходимые данные. Теперь достаточно много известно о путях расщепления белковых

молекул различными очищенными ферментами, и биохимик может приготовить необходимые ему гидролизаты белков, содержащие смеси различных фрагментов, каждый из которых состоит из нескольких аминокислот, соединенных в небольшие пептиды. Используя методы хроматографии и электрофореза, получают на полоске бумаги для разных препаратов сложную мозаику пятен и мазков. Это и есть «отпечатки пальцев», позволяющие выявить различия между внешне сходными белками. Первым большим достижением этого метода явилось открытие Ингрэма, который показал, что гемоглобин больных серповидноклеточной анемией отличается от нормального гемоглобина: в одной из двух основных белковых единиц, составляющих молекулу гемоглобина, одна аминокислота замещена другой (в том же положении).

Применение этого метода при работе над проблемой антител, очевидно, вполне оправданно, и в 1960 г. появилось первое сообщение о подобных экспериментах в этом направлении. Гитлин, применив метод «отпечатков пальцев», действительно выявил отчетливые различия между антителами. Он использовал антитела кроликов, иммунизированных чистыми полисахаридными антигенами, полученными из пневмококков трех типов. Ферментативный гидролизат каждого антитела давал характерную только для него мозаику пятен.

В такой работе много технических трудностей, и, пожалуй, с окончательным суждением лучше повременить до тех пор, пока результаты Гитлина получат дальнейшее подтверждение. Если действительно окажется, что в первичной структуре иммунных глобулинов имеются различия, связанные с функциональной специфичностью антител, то это будет, пожалуй, самым важным открытием из до сих пор сделанных в химии иммунитета. Ясно, что оно послужит опровержением инструктивной теории образования антител в ее современной форме. Если у каждого типа антител своя исходная последовательность аминокислот, то информация, требующаяся для построения этих антител, должна быть закодирована в генетическом аппарате клетки, продуцирующей антитела. Любая инструктивная теория при этом вынуж-

дена постулировать специфическую модификацию генетической структуры фактором среды, каким является детерминанта антигена. А это в сущности невозможно, если придерживаться принятых взглядов на механизм хранения генетической информации.

Особый порок «инструктивных» теорий, т. е. теорий, постулирующих, что структура антигена непосредственно формирует структуру образующегося антитела, состоит в неспособности их объяснить, почему же собственные компоненты организма не антигенны.

Напротив, элективные, или селективные, теории с легкостью объясняют явления толерантности и распознавания «своего», постулируя, что антиген лишь отбирает из предсуществующих структур те, с которыми он может реагировать, и таким образом индуцирует разные формы клеточной активности. Клонально-селекционная теория не единственно возможная среди элективных теорий.

Как это ни кажется маловероятным, нет веских оснований отвергать возможность того, что в каждой лимфоидной клетке может содержаться 10 000 специфических рецепторов, настроенных против любых возможных антигенных детерминант. Можно представить себе и то, что в эмбриональном периоде около 5000 из этих рецепторов на каждой клетке элиминируется или подавляется при контакте с собственными структурами организма. Таким образом, можно объяснить явление толерантности не только на клеточном уровне, как это делает клонально-селекционная теория, но и на субклеточном.

Возможно, что все это верно, но такая гипотеза не очень привлекательна хотя бы потому, что не ясно, как экспериментально дифференцировать ее от теорий инструктивного типа. Не известно, как провести грань между клеткой, способной производить тысячи различных антител, потому что в ней предсуществуют структуры, соответствующие любым возможным стимулам, и клеткой, в которой это осуществляется с помощью антигена, играющего роль матрицы или чекана.

Чаще всего в качестве аргумента против селективных теорий иммунитета приводят данные Ландштейнера и его сотрудников, получивших антитела к таким совер-

шенно нефизиологическим соединениям, как, например, арсаниловые кислоты. На самом же деле это вовсе не аргумент. В отношении таких антител, как и всех прочих, мы должны исходить из того, что они соединяются с детерминантой, в данном случае с арсаниловой кислотой, благодаря определенному фиксированному расположению аминокислотных остатков. Существование такой структуры допустимо, и, согласно клонально-селекционной теории, она может входить в набор возможных структур, возникающих беспорядочно еще в раннем эмбриональном периоде. Среди структур, уцелевших потому, что они не реагировали со структурами зародыша, как раз и должны быть такие, которые соответствуют «небиологическим» антигенным детерминантам, как, впрочем, и более обычным видам детерминант. Так как все структуры возникают беспорядочно, а не на чекане, то этот аргумент становится несостоятельным.

Теория отбора клонов, которая рассматривает все явления на клеточном, а не на субклеточном уровне, более доступна для экспериментальной проверки. Правда, как это ни печально, до сих пор не удалось найти такое экспериментальное доказательство, которое можно было бы считать решающим.

Идеальным было бы, взяв группу иммунных клеток, вырастить в культуре из каждой клетки реальный клон и испытать его на иммунологическую активность. К сожалению, обычно клетки взрослого организма дают хороший рост в культуре только после того, как произойдет мутация или другое эквивалентное изменение, в результате которого они утрачивают все свои специальные функции и превращаются в дедифференцированные клетки, единственная функция которых — пролиферация. До сих пор этой проблемой не занимались ученые, одинаково компетентные в вопросах иммунологии и культуры ткани. В этом направлении можно идти несколькими путями, но простейшим был бы эксперимент по иммунизации чистолинейной мыши стандартным антигеном. Из отдельных клеток стимулированного лимфатического узла стоило бы получить дюжину клонов в расчете, что один или два окажутся иммунологически эффективными. Чтобы проверить это, часть клона надо

ввестн мышам той же лннии, предварнтельно подвергнув нх рентгеновскому облученню, которое способствует прнжнвленню клеток. Вряд ли клетки сразу начнут продуцнровать антнтела, но нх нммунологнческую компетентность можно нспытать, введя мышам антиген и проследив, какнм будет иммунный ответ — первичным нлн вторнчным. Вторнчный ответ докажет, что внесенный клон сохраннл свон свойства. Еслн это будет так, то откроются шнрокне перспективы дальнейшнх нсследованнй.

Но даже еслн выяснится, что вполне активный клон клеток способен неограниченно долго сохранять свою характерную актнвность, это еще не докажет правнльностн клонально-селекционной теорни. Это лишь свндетельствует, что, раз возникнув, иммунологический признак передается генетнчески (от одного поколення клеток другому). Самое важное — выясннть, как реалнзуется первая стадня нммунизацнн. В этом н состоит главная трудность: еслн жнвотное прежде с антнгеном не сталкнвалось, первичный ответ замедлен н слабо выражен.

Этот факт укладывается в схему любой теории, крайне затрудняя разработку такнх экспернментов, которые позволнлн бы сделать выбор.

Известны, однако, бактернальные экстракты, вызывающне с первого раза быстрое образование антнтел. Хотя по-прежнему далеко не ясно, сколько антител вырабатывает одна клетка, все же факты определенно свндетельствуют о том, что у кролнка процент лнмфоидных клеток, отвечающнх на контакт с антнгеном выработкой антнтел, довольно велнк. Либо, как это постулнруют ннструктнвные теорнн, клеткн непосредственно реагнруют на антиген, либо доля клеток, преадаптнрованных к выработке антнтел данного вида, значнтельно превышает ту одну сотую процента, которую постулируют сторонннки простой селекцнн клонов.

Решнть это трудно нз-за одного общего недостатка иммунологнческих экспернментов — лабораторные животные всегда иммуннзнрованы мнкробымн антнгенамн (главным образом пронннкающнмн через кншечннк).

Чужеродный антигенный материал начинает проникать в организм сразу после рождения в виде разнообразных компонентов бактерий и простейших. Вероятно, в первые дни жизни, пока система иммунологически компетентных клеток еще совершенно не созрела, протекают крайне важные процессы. Наблюдения над животными, выращенными при полном отсутствии микробов, показывают, что созревание системы в основном обусловлено обычным контактом с микробными антигенами в кишечнике. До сих пор на языке цитологии и иммунологии не дано убедительного толкования того, что же происходит в этом критическом периоде. Нельзя утверждать, что именно такого рода ранняя иммунизация делает кроличьи лимфоидные клетки активными в отношении различных бактериальных антигенов, но пока нами это не понято, трудно придумать необходимые экспериментальные тесты для выявления природы первичного действия чужеродных антигенов.

Принципиально возможен эксперимент, который позволил бы начисто отвергнуть клонально-селекционную теорию. Для этого нужно вывести в культуре чистый клон мезенхимных клеток; получив достаточное число клеток, выбрать 6 любых антигенов, для которых в нормальной мышиной сыворотке заведомо не имеется соответствующих антител, и воздействовать каждым из них на порцию клеток чистого клона в пробирке. Клетки нужно хорошо отмыть от антигена и ввести мышам исходной линии, подвергнув этих животных за 24 *час* до инъекции рентгеновскому облучению. И если бы неделей позже у мышей появились антитела к двум или более из взятых антигенов, то мы вынуждены были бы отказаться от клонально-селекционной теории в ее простой форме.

Можно попытаться «спасти» теорию, постулируя высокую частоту мутаций, аналогичную их частоте в эмбриональном периоде, но если бы удалось воспроизвести синтез антител очень небольшим числом клеток, то и эта слабая попытка потерпела бы неудачу.

Если бы клетки чистого клона стали in vitro секретировать антитела более чем одного типа, это послужило бы еще более веским аргументом против теории, но

таких экспериментов не описано, да и вряд ли они окажутся успешными.

В этих двух главах о теориях иммунитета я уделил больше места не инструктивным, а селективным теориям, но вызвано это не просто тем, что одна из селективных теорий сформулирована мной самим; с точки зрения теоретической биологии селективный подход более привлекателен. Однако никто не станет возражать против того, что тем, кто работает в области практической иммунологии, более импонируют инструктивные теории. Процесс иммунизации, когда мы вводим группе кроликов определенный белок и получаем реагирующую с ним антисыворотку, создает впечатление правильности именно инструктивного подхода. Для иного иммунохимика дело выглядит так, как если бы антигенные детерминанты штамповали комплементарные структуры в глобулине, превращая его в желаемый реактив. Лишь при более глубоком анализе мы начинаем удивляться, почему же не антигенен для кролика его собственный альбумин, и признаем, что требуется какая-то менее прямолинейная теория.

* *
*

9. Различные области применения иммунологии

Иммунология, как и другие[1] биологические науки, «выросла» из медицины, но нашла широкое применение и в других областях. До сих пор мы касались основных феноменов и их теоретической интерпретации. Теперь можно заняться приложимостью иммунологических методов, а в последующих главах будут разобраны некоторые иммунологические проблемы клиники.

Для химика, использующего обычные приемы своей науки, белок — это трудное для изучения и довольно неспецифическое соединение. Химика прежде всего интересуют белки небольшого молекулярного веса, весьма стабильные по составу и легко кристаллизуемые. При изучении белков типа инсулина можно применить изящные химические методы и полностью расшифровать структуру молекулы. Успех сопутствует и изучению рибонуклеазы поджелудочной железы, но эти работы отнимают массу времени и труда.

Биолога в общем белок интересует лишь своей активностью, причем активность эту можно обнаружить

[1] Правильнее было бы сказать «как и многие другие». — *Прим. ред.*

зачастую лишь в биологических экспериментах. Для химика, занимающегося белками, особый интерес представляет белок, функциональная активность которого может быть измерена вне живой клетки, in vitro, в достаточно контролируемых условиях. Этому требованию удовлетворяют ферменты и антитела. Возможны точные определения исключительно малых количеств белка, обладающего ферментативной активностью, для чего измеряется скорость изменения соответствующего субстрата; указанный способ применяется в большинстве современных работ по биосинтезу белка.

В биохимическом исследовании мы почти всегда сталкиваемся со сложной смесью белков; чтобы выделить в чистом виде отдельные компоненты такой смеси, приходится идти на сложные методические ухищрения. Задача сильно упрощается, если исследуемое соединение несет «метку», которая позволяет обнаружить его и измерить независимо от присутствующих в среде других белков. Как я показал ранее, в образовании антител слишком много противоречивого, чтобы широко использовать антитела в качестве метки при работах по синтезу белков; тем не менее благодаря своей специфичности антитела становятся весьма ценным средством в анализе многих физиологических проблем.

Принцип «метки» можно использовать и по-иному, пометив белок с помощью соответствующего антитела, позволяющего «распознать» нужное нам соединение. Такого рода методы получили в биологии весьма широкое распространение.

Допустим, нам нужно очистить белок, обладающий важной характерной активностью, например дифтерийный токсин. Известно, что это отличный антиген, реагирующий, как описано выше, в разнообразных реакциях с антитоксином. Один из методов состоит в том, что токсин и антитоксин помещают в пробитые в агаре лунки, расположенные на расстоянии до нескольких сантиметров друг от друга. На месте встречи и соединения диффундирующих с двух сторон антигена и антитела выпадает белая полоска преципитата. При реакции индивидуального антигена с соответствующим антителом формируется одна четко выраженная линия. Если же в

качестве антигена был использован материал, содержащий несколько иммунологически активных компонентов, то почти всегда из-за их взаимодействия с рядом антител соответствующих типов возникает несколько полос преципитации. Это можно использовать как важный критерий чистоты при применении физических или химических методов очистки.

Другой достаточно общей проблемой химии ферментов является установление структурного сходства двух функционально сходных биокатализаторов. Классической задачей было, к примеру, выяснение структуры двух следующих ферментов — β-галактозидазы, образовавшейся в присутствии избытка субстрата (адаптивная β-галактозидаза), и обладающего сходной активностью фермента, образованного в отсутствие субстрата мутантом того же микроба (конститутивная β-галактозидаза). Оба фермента оказались иммунологически идентичными. Фермент пенициллиназа, с присутствием которого связана устойчивость некоторых стафилококков к действию пенициллина, оказался в иммунологическом отношении тождественным у всех штаммов стафилококка, но резко отличался от пенициллиназы, вырабатываемой другим микробом, *Bacillus cereus*.

Возможности такого иммунологического метода неограниченны. Важно подчеркнуть, что для подобных экспериментов необходима антисыворотка, избирательно взаимодействующая с интересующим нас веществом и не дающая перекрестных реакций с используемыми экстрактами, различными соками и т. д. Иногда, прежде чем получить удовлетворительный реактив, необходимо тщательно изучить все свойства системы. Это в первую очередь относится к случаям, когда исследуют судьбу белка, который обычно встречается в сочетании с другими родственными ему белками. Предположим, например, что требуется установить скорость выведения из организма человека лошадиной сыворотки, введенной в кровь. Для этого можно в разные сроки после инъекции брать пробы крови, отделять сыворотку и выявлять присутствие антигена с помощью антител кролика, иммунизированного лошадиной сывороткой. Количество преципитата, казалось бы, можно использовать

как показатель количества оставшегося еще лошадиного белка. На самом деле необходима гораздо более сложная процедура. Прежде всего лошадиную сыворотку надо расфракционировать, выделив отвечающий поставленной задаче компонент, и проиммунизировать им кроликов. Полученная антисыворотка, очевидно, будет давать меньше перекрестных реакций с аналогичными фракциями сыворотки человека, но прежде чем ею можно будет пользоваться, необходимо произвести «истощение» (абсорбцию) сывороткой человека, с тем чтобы устранить эту вводящую в заблуждение активность.

Иногда можно применить и другой метод получения иммунной сыворотки крайне узкой специфичности. Для этого крольчатам (в нашем примере) вводят белок человека, и они становятся иммунологически неактивными, или толерантными. Позднее в ответ на инъекцию лошадиного белка в организме кролика синтезируются лишь антитела к тем белкам, которые отличны как от белков кролика, так и от белков человека.

ПРИМЕНЕНИЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ В ЭПИДЕМИОЛОГИИ И СУДЕБНОЙ МЕДИЦИНЕ

Зачастую приходится исследовать кровь, найденную вне организма, и решать при этом ряд практических вопросов. Обычно требуется установить, чья это кровь — человека или животного, а если человека, то кого именно?

Удачной иллюстрацией может послужить способ выяснения источника крови, найденной в кровососущем насекомом (комар). Это стандартная процедура в системе мероприятий, проводимых перед началом противомалярийной кампании. Узнать, чем питаются местные комары — переносчики малярии,— значит очень облегчить борьбу с ними. Насосавшегося комара раздавливают на маленькой полоске фильтровальной бумаги, впитывающей кровь. Затем получают экстракт и испытывают его с помощью серии антисывороток, соответственно абсорбированных так, чтобы остались антитела,

специфичные к белкам крови каждого из предполагаемых животных.

Аналогичные методики можно применять и в других подобных случаях; важно только, чтобы процесс переваривания белков крови не успел зайти слишком далеко. Любителям детективных романов отлично известно, как много можно прочесть на лезвии обагренного кровью ножа, на одежде, на самых случайных предметах. Иммунологические методы играют в криминалистике далеко не последнюю роль. И если материала достаточно и он еще свеж, то удается установить даже такие детали, как группа крови.

Методы иммунологии приложимы и при решении многих других задач в судебной практике. Так, в Австралии узаконено, что сосиски должны быть из говядины; контроль за соблюдением этого закона можно осуществлять с помощью иммунологических методов, выявляя подмешанное более дешевое мясо — конину, китовое мясо или мясо кенгуру. Аналогичным методом можно обнаружить и другие фальсификации продуктов.

В гл. 6, а также в других главах мы обсуждали некоторые генетические аспекты иммунологии. Химическая структура любой клетки организма во всех деталях описана в той гигантской «библиотеке» химической информации, которая втиснута в крошечное ядро оплодотворенной яйцеклетки. Антиген — это полимерная молекула белка или другого соединения, отличающегося одним или несколькими участками своей структуры от в общем сходных с ним веществ, принадлежащих самому иммунизируемому животному. Различия эти по природе своей химические и, подобно другим свойствам белка, контролируются генетически. Так, если скрестить двух животных, клетки которых (или продукты жизнедеятельности этих клеток) отличаются в антигенном отношении, то соответствующие различия в клетках их потомков явятся прямым показателем генетической конституции. У людей наиболее хорошо изученными иммунологическими «маркерами» такого рода служат свойства групп крови системы АВО, но, конечно, можно использовать и другие системы. Антигены эритроцитов исследованы лучше всех прочих антигенов человека;

причина этого не только в легкости выявления антител с помощью реакции агглютинации эритроцитов, но и в широком применении гемотрансфузий в медицинской практике. При желании можно, несомненно, обнаружить также и другие генетически детерминированные белковые и полисахаридные комплексы.

Иммунологические методы приложимы к широкому кругу проблем; остановимся на проблеме установления родства. Проблема групп крови у человека рассмотрена в гл. 4, но здесь можно кое-что добавить, особенно по вопросам, касающимся отцовства. Сейчас известно много систем групп крови, система ABO, Rh или CDE, система MN и т. д. Для каждой из них изучены закономерности наследования. В системе ABO, как известно, индивидуум с группой O имеет генотип *OO*, с группой AB — генотип *AB*, а индивидуумы с группами A или B могут быть либо гомозиготными *AA*, *BB*, либо гетерозиготными *AO*, *BO*. Это позволяет предсказать, какая группа крови может быть у ребенка данной супружеской пары, а какая не может. Если у матери с группой крови O родился ребенок с группой A, то отец не может иметь ни группу O, ни группу B.

В табл. 6 показаны все возможные сочетания внутри этой системы; аналогичные таблицы в принципе можно составить для любой другой системы. Подробный анализ крови матери, ребенка и предполагаемого отца в настоящее время почти всегда дает исчерпывающий ответ. Если по любой из систем кровь ребенка относится к «возможной» группе, то фактически всегда предполагаемый отец является действительным родителем. Если же ребенок незаконный, то крайне мала вероятность того, что не будет найдено никаких несоответствий в группах крови.

Аналогичный принцип используют и в коневодстве, если надо установить, какой из чистокровных жеребцов был производителем, но методики здесь сложнее.

Установление отцовства — относительно второстепенная генетическая проблема. Сравнительноиммунологическое изучение рас и видов также может оказаться плодотворным; ранее мы уже ссылались на использование антропологами статистических данных по группам

крови для установления миграций рас и их родственных отношений. Изучались и более отдаленные связи, классическим примером чего являются работы пионера иммунологии Нэттола, касающиеся «кровных связей»; автор использовал в своих исследованиях преципитацию

Таблица 6

Правила наследования групп крови системы ABO, применяемые при установлении отцовства

Родители	Группа крови, возможная у ребенка	Исключаемые группы крови
O×O	O	A, B, AB
O×A	O, A	B, AB
O×B	O, B	A, AB
O×AB	A, B	O, AB
A×A	A, O	B, AB
A×B	O, A, B, AB	—
A×AB	A, B, AB	O
B×B	B, O	A, AB
B×AB	A, B, AB	O
AB×AB	A, B, AB	O

сыворотки различных видов с помощью антител, полученных против одного из этих видов. Обычно существует известная корреляция между интенсивностью перекрестных иммунологических межвидовых реакций и степенью родства, обнаруженного другим путем. Антисыворотка, полученная путем иммунизации кролика лошадиной сывороткой, интенсивно реагирует не только с сывороткой лошади, но и с сывороткой осла, слабее — с бычьей сывороткой и вовсе не взаимодействует с сывороткой мыши или человека. Подобные пробы можно совершенствовать, сделать количественными, выбрав для всех испытаний определенный сывороточный белок, например альбумин, и измеряя вес антигена, осажденного стандартным количеством антител.

Одна из важнейших задач иммунохимии будущего — выявление зависимости между иммунологической

активностью и химической структурой ряда функционально сходных белков, принадлежащих животным разных видов. Такая зависимость установлена пока только для инсулина, но инсулин, как известно, слабый антиген. И все же найдено заметное иммунологическое отличие бычьего инсулина от инсулина свиньи, очевидно обусловленное единственным изменением молекулы, в области 8, 9 и 10-го аминокислотных остатков в цепи А. Принципиально иммунологический анализ — это химический анализ на другом уровне. Возьмем какой-нибудь вид (обычно кролика) как производителя антител, а в качестве антигенов выберем функционально сходный белок двух разных видов. Ввиду огромного количества уже выполненных работ с очищенными бычьим и человеческим сывороточными альбуминами БСА и ЧСА стоит выбрать именно их. С иммунологической точки зрения при этом затрагиваются в сущности различия между кроличьим сывороточным альбумином (КСА) и БСА в одном случае и ЧСА — в другом. Основные особенности ожидаемых реакций представлены в табл. 7.

Таблица 7

Разрешающая способиость иммуиологического аиализа двух белков, проводимого с помощью кроличьей аитисыворотки

Белок	Потенциально возможные антигенные детерминанты	Антитела	Антитела после абсорбции
КСА	A B C D E F G H R		
БСА	A B C D E F J K V	j k v	v
ЧСА	A B C D E J K W Y	j k w y	w y

Мы предположили существование 9 потенциально возможных детерминант, 5 из которых общи для всех и потому иммунологически инертны. В столбце «антитела» показаны возможные типы кроличьих антител, а в последнем столбце дан список антител, остающихся после перекрестной абсорбции гетерологичным антигеном. Все это показывает, как велика разрешающая способность иммунологического анализа. Ясно, какой огромный интерес представило бы установление химиче-

ской структуры, пока обозначаемой лишь символами. Когда это удастся сделать, мы сможем гораздо полнее понять значение генетических связей, устанавливаемых методами иммунологии.

КЛАССИФИКАЦИЯ МИКРООРГАНИЗМОВ

Классификация микроорганизмов — один из важнейших примеров применения на практике теоретических достижений иммунологии. Иммунология родилась в процессе изучения инфекционных болезней, и вполне естественно, что врачи, работавшие в бактериологических лабораториях, стремились классифицировать микробов по их иммунизирующей способности. Допустим, что перед нами три культуры болезнетворных бактерий А, Б и В; если оказалось, что после заражения, вызванного бактерией А, животное иммунно в отношении бактерий А и В, а после заражения культурой Б становится иммунным к Б, но по-прежнему чувствительно к бактериям А и В, то, очевидно, мы вправе отнести А и В к одному виду, а Б — к другому. Так с помощью соответствующих иммунологических методик были разбиты на виды и типы болезнетворные бактерии, а затем и вирусы. После разработки методов искусственной иммунизации появилась возможность создания вакцин из всех более или менее опасных «типов». Например, противополиомиелитная вакцина Солка содержит три иммунологических типа вируса полиомиелита.

Аналогичные принципы применимы ко всем микроорганизмам, независимо от их патогенности. Всякая классификация бактерий включает деление на «серологические типы» на основе агглютинации кроличьей антисывороткой. Две культуры признаются принадлежащими к одному типу, если антисыворотка к одной культуре одинаково активна в агглютинации другой и если абсорбция сыворотки одной из них снимает действие антител против обеих. Между полной идентичностью и полным отсутствием перекрестных реакций известно много переходов. Важность серологического анализа родственных связей между бактериями огромна и для практики, и для теории, особенно для классификации такой большой группы бактерий, как *Salmonella,*

вызывающих самые разнообразные кишечные инфекции — от брюшного тифа до так называемого «пищевого отравления».

Приведем два примера из области, не относящейся к патологии. Излюбленный объект экспериментаторов — простейшее *Paramecium*. Эта инфузория быстро плавает благодаря движению нескольких рядов коротких ресничек, и если эти реснички повреждаются, то организм утрачивает подвижность. При иммунизации кроликов чистой культурой *Paramecium* образуются антитела, под действием которых простейшее из соответствующей культуры утрачивает подвижность, однако на особей из другой культуры эти антитела не действуют. Это легло в основу классификации *Paramecium* по расам, а кроме того, позволило Зонneборну сделать важное открытие, суть которого состоит в том, что данную расу *Paramecium* можно различными способами заставить перейти в ту или иную из семи иммунологических фаз. Это не мутация, а активирование («включение») какой-либо одной из немногих предетерминированных структур.

Второй пример касается вирусов бактерий, бактериофагов. Эти крошечные паразиты бактерий состоят в основном из нуклеиновой кислоты (ДНК), окруженной белковой оболочкой, и имеют сложный отросток из нескольких белковых компонентов, снабженный тонкими нитями, с помощью которых вирус прикрепляется к «атакуемой» им бактерии. Можно получить антитела против нитей отростка. Если нити покрываются антителами и склеиваются, то распрямиться и фиксироваться на оболочке бактерии они уже не могут и фаг утрачивает свою активность. Исходя из этого, можно разработать отличный метод классификации вирусов бактерий. Как только эта работа началась, обнаружилось, что устанавливаемые взаимоотношения отвечают данным, полученным на гибридных фагах. У птиц и млекопитающих вид можно ориентировочно определить как группу особей, дающих при скрещивании плодовитое потомство. Если мы приложим этот критерий к бактериальным вирусам, то окажется, что классифицированные таким образом виды соответствуют группам, характеризуемым иммунологическим методом.

* *
*

10. Роль иммунологии в медицине

Достнжения иммунологин прямо нлн косвенно сыграли огромнейшую роль в постепенном уннчтоженнн заразных болезней. Это главное, что дала иммунология медицине в прошлом. В будущем же, можно надеяться, особое место займут проводнмые в свете достиженнй современной нммунологни работы по устраненню осложнений при беременностн, перелнваниях крови, пересадках тканей. Еще важнее понять патогенез н научнться предупреждать н лечить опасные болезни человека, прн которых нммунные механизмы функцнонируют неправнльно, а иногда даже повреждают нли убнвают собственные ткани организма. С этими иммунологическими болезнямн довольно тесно связана повышенная чувствительность к лекарственным веществам и, в частности, к новым мощным средствам, введенным в практику за последние 30 лет, что не может не насторажнвать.

В этой главе мы обсуднм роль нммунологин в терапнн н хирургии, а в последующих двух главах разберем вопросы аллергнческнх н аутоиммунных болезней.

ИММУНИЗАЦИЯ ПРОТИВ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Можно гордиться тем, что благодаря применению лекарственных препаратов почти все инфекционные заболевания стали излечимыми. Болезни, которые в прошлом сеяли смерть, теперь не страшны. Разработаны общие принципы борьбы с инфекционными заболеваниями, которые могут быть использованы при любой вспышке. Если инфекцию легко диагностировать клинически или лабораторными методами и если она редко протекает латентно (т. е. бессимптомно), то эпидемическую вспышку такой инфекции обычно удается погасить полностью. У нас в Австралии нет оспы, желтой лихорадки, бешенства, нет малярии, сонной болезни, тифа, холеры или чумы. Они либо не проникали в нашу страну, либо подавлялись тем или иным путем всякий раз при заносе. Постоянную заботу об этом несет карантинная служба. Наиболее радикальным является полная, когда это возможно, ликвидация инфекции, поражающей людей или животных.

Если это невозможно, остается два выхода. Когда инфекцию нельзя искоренить ввиду ее широкого распространения среди птиц и диких зверей, часто удается простыми мерами свести до минимума заболеваемость людей. Уничтожение комаров почти полностью исключает заражение людей вирусным энцефалитом; простые меры предосторожности спасают от пситтакоза, бешенства, туляремии. Если инфекция передается от человека к человеку, нужна иммунизация. Инфекционные заболевания этой группы часто протекают латентно: проникновение в организм и размножение микроба либо вовсе не сопровождается развитием симптомов, либо они настолько неопределенны, что точный диагноз возможен лишь после лабораторного исследования. Таковы дифтерия и полиомиелит, которые являют собой классический пример успешного применения иммунизации. В общем цель искусственной иммунизации — создать иммунитет той же напряженности, что и после латентной инфекции, но без связанного с болезнью риска. В Австралии, Северной Америке, в странах Западной Европы систематически проводится иммунизация детей

против дифтерии, коклюша, столбняка и полиомиелита. Широко проводится вакцинация против оспы, поскольку целесообразнее создавать первичную активную реакцию с детства, а не у взрослого[1].

Лицам, прибывающим в тропические страны, а также покидающим их, согласно закону, проводятся прививки от оспы и желтой лихорадки; во многих странах проводится обязательная вакцинация против брюшного тифа и холеры. В армии нередко приходится проводить иммунизацию против брюшного тифа и основных инфекций дыхательных путей, вызываемых вирусами гриппа типа А и В и аденовирусами 3 и 7.

В предыдущих главах говорилось о том, как практически осуществляется иммунизация, особенно против дифтерии и полиомиелита. Здесь же мы, не касаясь таких практических деталей, как доза, способ введения, возраст и тому подобное, рассмотрим процессы, которые лежат в основе защитного действия вакцинации. Особенно поучительна вакцинация против оспы; заслуживают упоминания и некоторые другие примеры из практики иммунизации.

Прививки против оспы, при которых внутрикожно вводят вирус, вызывающий у коровы заболевание, близкое по симптомам к оспе, явились не только первой попыткой искусственной иммунизации, но и дали к тому же общий термин для обозначения всех таких процедур — вакцинация (по-латыни корова — *vacca*). В качестве вакцины в настоящее время используют суспензию живого вируса — как полагали, прямого потомка вируса, с которым работал Дженнер в начале XIX в. Однако он не идентичен вирусу коровьей оспы, выделяемому в настоящее время в Великобритании, и многие вирусологи склонны считать его потомком вируса человеческой оспы, попавшим в материал во время широкой вакцинации на заре 19-го столетия. В последние 2—3 года было показано, что между вирусами этой груп-

[1] В СССР декретом от 10 апреля 1919 г. за подписью В. И. Ленина было введено обязательное оспопрививание, что привело к полной ликвидации этого тяжелого заболевания среди населения нашей страны. — *Прим. ред.*

пы довольно легко возникают гибриды, и вполне возможно, что вирус, ныне используемый для вакцинации, представляет собой стабилизировавшийся гибрид вирусов человеческой и коровьей оспы. Каково бы ни было его происхождение, он обладает некоторыми из тех антигенных детерминант, которые типичны для вируса человеческой оспы, и, несмотря на вековой спор о природе этого вируса, никто сейчас не сомневается в том, что современные прививки надежно защищают от оспы и что, умело применяя их, в конце концов удастся искоренить оспу на всем земном шаре.

Вакцинация по Дженнеру — очень простая иммунологическая процедура. В сущности при этом попросту вызывается ослабленная форма оспы, при которой вирус размножается локально и попадает в ближайшие (регионарные) лимфатические узлы. Некоторое количество вируса при первой вакцинации, вероятно, попадает и в кровоток. В регионарных лимфатических узлах и в других местах начинается синтез антител против антигенных компонентов вируса и, что, пожалуй, особенно важно, на арене появляются клоны клеток, способных с ними реагировать. Сочетания клеточного и гуморального (антитела́) иммунитета оказывается достаточно для того, чтобы справиться с настоящей оспой так же быстро, как и с ослабленной, причем вместо больших рябин остаются едва заметные следы.

В этом описании мы обошли много неясных вопросов. Так, мы в сущности не знаем, почему и как, переболев одной инфекцией, организм приобретает иммунитет к другой. Однако такое неведение нисколько не вредит практике. И только когда вдруг случается редкое осложнение, задумываешься над тем, какие сложные явления сопровождают столь привычный для всех процесс вакцинации.

В ничтожном числе случаев (менее 1 на 100 000) при прививке у детей появляются белесоватые выпуклые оспенные пузырьки, которые, вместо того чтобы покрыться корочкой, на пятый-шестой день лопаются; возникает язва с воспаленными краями, расширяющаяся и увеличивающаяся, без какого-либо намека на заживление. Активный вирус, поступающий из язвы в кровоток, вызы-

вает новые очаги поражения. Приблизительно половину таких детей можно вылечить, вводя им концентрированный гамма-глобулин (антитела), полученный из сыворотки незадолго до того вакцинированных индивидуумов. Антителобразующий механизм таких детей, по-видимому, подавлен избытком антигена, но подавлен временно. Если путем искусственного введения гамма-глобулина удается поддержать здоровье ребенка, то его собственные защитные силы, получив передышку, снова обретают эффективность.

Но не все дело в антителах. Слишком много случаев, когда при возникшем от вакцины осложнении введение антител не помогает и наступает смерть. Вероятно, кроме утраты способности к синтезу антител, имеет место еще какое-то нарушение. Более того, встречаются дети, вовсе лишенные антител и способности к их синтезу (речь идет об агаммаглобулинемии), которые, однако, переносят вакцинацию без каких-либо осложнений. Впрочем, несколько из описанных выше случаев осложнений отмечались именно при агаммаглобулинемии. В большей или меньшей степени возможны генетические отклонения со стороны разнообразных функций организма, но лишь очень редко наступает провоцируемое вакцинацией опасное или смертельное осложнение, почти бесспорно указывающее на существование генетической аномалии. Самым, пожалуй, важным является неспособность к клеточным реакциям, лежащим в основе гиперчувствительности замедленного типа. Всякий, кто подвергался повторным прививкам, наблюдал проявление такой гиперчувствительности в виде быстро наступающей характерной кожной реакции. При первом введении антигена реакция появляется через 2—3 дня и достигает максимума к 8—10-му дню. При повторном введении антигена реакция возникает на следующий день — появляется ярко-красное пятно, которое превращается в папулу, достигающую своих предельных размеров в течение двух дней. Все обычно кончается за неделю. Этот быстро протекающий процесс и быстрое выздоровление принято сейчас считать результатом клеточной реакции на антигены вируса, аналогичной всем другим реакциям замедленного типа.

В Великобритании, Америке и Австралии дифтерия практически исчезла, по мнению большинства, в результате иммунизации анатоксином. Стоит отметить лишь одну особенность современной техники противодифтерийных прививок: почти повсеместно используют анатоксин, адсорбированный на осадке гидроокиси алюминия или на аналогичном нерастворимом носителе. Это повышает продукцию антитоксина как у людей, так и у подопытных животных. «Адъюванты» широко применяют в экспериментальной иммунологии, причем известны и гораздо более эффективные, чем гидроокись алюминия. Обычно для экспериментальной работы готовят эмульсию антигена на парафиновом масле, добавляя убитые туберкулезные палочки, но при изготовлении вакцин для профилактических прививок людям эти чересчур раздражающие средства не применяют. Действие адъюванта весьма сложно; но главным образом оно, по-видимому, сводится к тому, что он способствует депонированию антигена, который высвобождается лишь очень медленно. Одновременно вокруг депо активно накапливаются макрофаги и лимфоциты, здесь идет образование плазматических клеток и активный биосинтез антител. Во всякой теории, принимающей, что клетки стимулируются благодаря контакту с антигеном, отдают предпочтение продолжительному и медленно ослабевающему воздействию антигена на клетки.

Создание и успешное применение вакцины Солка явилось последним и, пожалуй, величайшим достижением профилактической медицины в борьбе с инфекционными болезнями. О вакцине Солка много говорилось в начале книги; здесь мы обсудим лишь новейшие попытки заменить убитую формалином вакцину «живой вакциной», которую принимают внутрь. Для приготовления такой вакцины необходим штамм вируса, способный размножаться в организме, но абсолютно неспособный вызывать паралич. За последние четыре года (1958—1961) широким испытаниям подверглись несколько штаммов вируса полиомиелита разных иммунологических типов. Несомненно, живая вакцина создает стойкий иммунитет, и много миллионов детей были вакцинированы без каких бы то ни было осложнений,

которые можио было бы приписать действию введеиного вируса. Однако иекоторые вирусологи все еще обеспокоены возможиостью того, что тот или иной вакцииный штамм может вызвать паралич у иекоторых взрослых, избежавших в детстве всех обычиых коитактов с вирусом полиомиелита.

Трех стандартиых иињекций вакцины Солка вполие достаточно для профилактики детского паралича, ибо аититела в кровотоке блокируют вирус иа пути из кишечника в спиииой мозг. На том же принципе основаио и действие живой вакциыы. Использоваиие в качестве вакциыы живого ослаблеииого вируса осиовано иа том, что он размиожается в кишечиике, где иакапливается достаточное количество аитигеиа, чтобы вызвать эиергичное образоваиие аитител. А если содержаиие антител в крови можио повысить и поддерживать на соответствующем уровне, то можио рассчитывать на такую же эффективную защиту от полиомиелита, как и при иммуиизации по Солку.

Однако приходится учитывать и другие факторы. Интерфереиция активиого кишечного вируса с вирусом вакциииого штамма не относится к области иммуиологии, и мы ограничимся лишь упоминанием о ней. Для иммунолога иаибольший иитерес представляет существование «кишечиого иммуиитета», который ие развивается при иммуиизации по Солку. Эффект прослеживают по времеии, в течеиие которого приията виутрь ослаблеииый вирус обиаруживается в фекалиях. У иеиммунных и у вакцинироваиных по методу Солка вирус обычио выводится в течение 2—6 иедель. У лиц, обладающих естествеииым иммуиитетом или же иммунизироваииых живой вакциной того же типа, вирус в кишечиике не поселяется и выводится за несколько дией. Толковаиия механизма этого кишечного иммуиитета до сих пор крайие противоречивы, ио уже по крайией мере один раз удалось выявить в кишечнике антитела к вирусу; резоино предположить, что вслед за заражеиием кишечиика иачинается иакоплеине активных лимфоцитов и плазматических клеток в разбросанных там лимфоидиых образованиях. Число лимфоцитов и плазматических клеток в кишечнике безгранично.

Одни свободно рассеяны, другие образуют скопления в подслизистом слое червеобразного отростка и тонкого кишечника (так называемые пейеровы бляшки). Некоторые из лимфоцитов, по-видимому, проникают в просвет кишечника; весьма вероятно, что сюда же в просвет попадают и антитела из мест их синтеза. Изнутри стенка кишечника выстлана своеобразно построенной слизистой, которая благодаря наличию ворсинок напоминает бархат. Верхушки ворсинок покрыты слоем слизи, который способствует прохождению содержимого и предохраняет живые клетки от повреждения. Антитела, выделяющиеся в просвет кишечника, накапливаются под слоем слизи, как бы обволакивая свободную поверхность клеток эпителия. Такое их положение обеспечивает защиту от любого вируса, стремящегося проникнуть сквозь кишечную стенку.

ИММУНИТЕТ И ПЛАСТИЧЕСКАЯ ХИРУРГИЯ

Касаясь проблемы трансплантации кожи, мы уже отмечали, что успешными оказываются пересадки лишь между индивидуумами с одинаковой генетической конституцией. Упоминались и особые случаи, когда в результате экспериментов самой природы или опытов, проводимых учеными, удалось преодолеть это ограничение.

Хирургов, естественно, интересует возможность замены пораженного органа здоровым. Чаще всего речь идет о почках. Известны такие прогрессирующие заболевания почек у молодых людей, которые сопровождаются нарушением почечной функции и неминуемо приводят к смерти. Уже описано 4 случая, когда удалось спасти таких больных путем пересадки им органа от здорового идентичного близнеца. Современная техника сосудистого шва позволяет подключить почечную артерию, вену и мочеточник к соответствующим сосудам и мочевому пузырю нового хозяина. Через час или два пересаженная почка начинает продуцировать мочу. Если почка взята от идентичного близнеца, она продолжает функционировать; в противном случае она оттор-

гается примерно так же, как отваливается неприжившийся кожный лоскут.

Пластическая хирургия делает чудеса, используя собственные ткани больного для замещения различных дефектов, но ее возможности удесятерились бы, если бы можно было использовать для пересадки ткани других индивидуумов, и в том числе случайно погибших здоровых людей. В этом разделе мы проанализируем перспективы хирургии и эксперименты, обосновывающие эти перспективы. Это интересная проблема, но, пожалуй, благоразумно сразу оговориться, что быстрый успех здесь невозможен. Даже наиболее оптимистично настроенные и смелые хирурги-экспериментаторы признают, что природа неистово защищает целостность организма; механизмы такой защиты уже обсуждались.

Единственная чужеродная ткань, которая может быть благополучно пересажена и не перестает при этом функционировать, — это роговица. Прозрачность роговицы объясняется тем, что она лишена кровеносных сосудов. В этом же, вероятно, кроется и причина ее трансплантабельности.

Насколько известно, клетки роговицы разных людей так же отличаются друг от друга, как и клетки их кожи. Роговица приживляется потому, что отсутствуют условия, необходимые для отторжения. Прежде всего, в отсутствие кровеносных и лимфатических сосудов чужеродные антигенные структуры не проникают в такие участки, где они могли бы быть распознаны как чужие. Более важен, пожалуй, тот факт, что если даже иммунологически активные клетки и антитела и образовались, без кровеносных сосудов они не смогут достигнуть чужеродной ткани. Подсадка роговицы — тонкая операция, требующая от хирурга филигранной техники уже просто потому, что достаточно малейшего повреждения ткани роговицы или развития воспаления, чтобы начался процесс образования капилляров, а как только сосуды достигают чужеродной ткани, обычно начинается ее отторжение.

Во всех других случаях, когда речь идет о тканях, питание которых обеспечивают кровеносные капилляры, перед нами встают трудности.

Сейчас пока ие ясио, сможем ли мы использовать прииципы толераитиости, создаваемой путем введеиия эмбриону или иоворождениому клеток будущего доиора. Я слышал, как одии хирург громко рассуждал о том, почему бы не вводить каждому ребеику в первый день жизни по нескольку миллиоиов отцовских лейкоцитов, ведь тогда в будущем в случае ожога ребеику можио было бы пересадить кожу отца. Неодиократио проверяли, можио ли детям, спасеииым от гемолитической желтухи переливаиием крови, подсаживать кожиые лоскуты от доиора, давшего кровь. Результаты оказались отрицательиыми. Нужио, по-видимому, искать какие-то другие пути, чтобы реализовать давиюю мечту о пересадках чужих ткаией.

В 1960 г. наиболее обиадеживающим подходом казалось использование реитгеиовских лучей, подавляющих реакцию оргаиизма иа чужеродный материал.

Чтобы оцеиить эти возможности, иеобходимо подробнее описать иекоторые экспериметы по траисплаитации.

РЕНТГЕНОВСКИЕ ЛУЧИ И ИММУНИТЕТ

Давио известно, что от большой дозы лучей Реитгеиа животиое гибиет. Доза реитгеиовских лучей измеряется в едииицах, характеризующих способиость этих лучей иоиизировать воздух или другие формы материи. Основиая единица излучеиия — реитген (г). Опуская ряд деталей, укажем, что при общем облучеиии организма мышей в дозе 400 г около 50% животиых погибает за 30 дией. От дозы 850 г все мыши погибают за 5 дией. Создается впечатление, что смерть происходит от инфекции, проникающей в организм из кишечиика, и связаиа с отсутствием иормальиых защитиых механизмов. Облучеииое животное иеспособио вырабатывать аититела; почти все лейкоциты разрушеиы.

Мышей, подвергиутых облучеиию в летальиой дозе, можио спасти введеиием достаточиого количества клеток костиого мозга, взятых от здоровой мыши. Если мы используем, как это всегда делают в серьезной экспе-

риментальной работе, чистолинейных мышей, то окажется, что, хотя костный мозг от мышей той же разводки (изологичный костный мозг) дает лучшие результаты, удовлетворительный непосредственный эффект можно получить и при введении клеток от мышей другой линии (гомологичный костный мозг). Поскольку нас прежде всего интересует судьба клеток, генетически отличных от клеток нового хозяина, проследим, что́ происходит, когда животному линии А, получившему смертельную дозу, введены клетки костного мозга, взятые от мышей линии Б. Выбрав подходящие линии, можно дифференцировать отдельные клетки А и Б по форме хромосом при митозе.

Сначала опустошенная лимфоидная ткань заселяется клетками Б, и так как все лимфоидные клетки А разрушены или повреждены облучением, реакция на чужеродные клетки не возникает. Они приживляются и выполняют обычные функции мезенхимных клеток. Хозяин А к этим клеткам толерантен, но не надо забывать, что они продолжают оставаться клетками, для которых некоторые из химических структур А чужеродны. Для того чтобы «союз» оказался прочным, недостаточно одной толерантности хозяина А к клеткам Б, нужно, чтобы и клетки Б приобрели толерантность к хозяину А. Иногда так и случается. У выжившей мыши все клетки принадлежат генетически к типу А, за исключением мезенхимных клеток (клеток костного мозга, селезенки и т. п.), которые принадлежат к типу Б. Мышь выглядит здоровой; ее толерантность можно проверить трансплантацией кожи: удаются пересадки и от Б и от А. В присутствии клеток Б можно убедиться несколькими способами. При некоторых сочетаниях удается показать, что циркулирующий в крови гамма-глобулин синтезируется в подсаженных клетках Б. Два других метода основаны либо на наблюдении за хромосомами, либо на введении клеток селезенки или костного мозга в организм нормальной мыши А с последующей, спустя 2 недели, пересадкой кожи от мыши Б. Клетки Б вызывают иммунный ответ, и кожный трансплантат Б быстро отторгается по типу вторичного ускоренного ответа.

Взаимная толерантность не является, однако, единственным или даже наиболее типичным исходом. Чаще наступает реакция трансплантата против хозяина, аналогичная той, что бывает в такой же ситуации у мышат. Мыши теряют в весе, развивается хроническая диаррея, и животные погибают; при вскрытии обычно обнаруживают атрофию селезенки и тимуса. В данном случае мышь А толерантна по отношению к клеткам Б, о чем свидетельствует приживление кожи, взятой от мыши Б; однако клетки Б не приобрели толерантности к мыши А. Аналогичная опасность существует и в случаях пересадки кроветворной ткани у людей.

Возможен и третий вариант. Клетки Б приживляются и становятся толерантными к животному А, но сохранившиеся клетки А постепенно восстанавливаются и начинают размножаться. Не вредя друг другу, два взаимно толерантных типа мезенхимных клеток, А и Б, соревнуются в выживаемости, и, возможно, из-за лучшей своей общей приспособленности к привычной обстановке клетки А постепенно вытесняют «гостей». В конце концов восстанавливается status quo. Однако имеется одно наблюдение, представляющее специальный интерес. Клетки А, наконец вновь заселившие костный мозг, селезенку и тимус, оказываются потомками очень небольшого числа клеток, выживших после повреждения излучением. У некоторых мышей в большинстве делящихся клеток (порой до 95%) костного мозга, селезенки и тимуса был обнаружен один и тот же тип нарушения хромосом. Отсюда следует, что все они происходят от единственной выжившей клетки. Этот вывод также прямо свидетельствует о широких потенциальных возможностях мезенхимных клеток, которые при подходящих условиях среды могут превращаться в эритроциты, во все виды лейкоцитов и в лимфоидные клетки тканей. Один из главных вопросов, возникающих в связи с поведением клеток в организме, — это вопрос о том, чем именно определяется то направление, в котором пойдет развитие.

Заканчивая рассмотрение вопроса о действии рентгеновских лучей, упомянем об экспериментах по использованию излучения для терапии лейкозов у мышей.

Обычно мышиный лейкоз выражается в неограниченной пролиферации лимфоцитов, в остальном весьма сходных с нормальными клетками. Такие интенсивно пролиферирующие клетки очень чувствительны к рентгеновским лучам, и иногда мышей удавалось излечивать общим облучением с последующей инъекцией нормального мышиного костного мозга. Метод не очень надежен. Чтобы убить все 10^{10} или 10^{12} злокачественных клеток, требуется очень высокая доза, и даже в самых удачных опытах число выздоровевших животных не превышает 50%. В тех же опытах, в которых использованный штамм лейкоза отличался несколько большей злокачественностью, не удалось спасти ни одного животного.

Указанные экспериментальные данные неоднократно обсуждались и даже использовались некоторыми хирургами. Весьма маловероятно, что когда-нибудь удастся производить трансплантацию здоровой почки от любого донора, но если трудности технического порядка, то хирурги в конце концов их преодолеют. Сейчас многих интересует проблема лечения лейкоза и острого лучевого синдрома у переоблученных при несчастных случаях в связи с работой на атомном реакторе. До сих пор никому не удалось вылечить лейкоз рентгеновским облучением в больших дозах с последующим введением костного мозга, однако не исключено, что частичного успеха можно достигнуть сочетанием предварительной химиотерапии, приводящей к уменьшению числа клеток, с последующим интенсивным облучением. В подобных случаях не приходится считаться с реальной опасностью того, что необходимые при этом дозы облучения могут повысить вероятность появления в будущем различных злокачественных заболеваний; ведь без лечения дни таких больных сочтены.

Трансфузии костного мозга используют и для увеличения дозы облучения в случаях терапии опухолей с метастазами. Таким больным после облучения вводят их же собственный костный мозг, взятый у них до лечения и хранившийся в особых условиях.

«ЛЕСА» ИЗ ТКАНЕЙ

Известна и другая форма пластических операций, роль которых сравнительно невелика. Довольно давно было установлено, что для замещения кости или стенки большой артерии могут быть использованы соответствующие донорские ткани. Постепенно стало ясно, что в обоих случаях трансплантат служит лишь чисто механической опорой, пока собственные клетки больного не заместят донорские и не создадут живую ткань хозяина в «лесах», выстроенных хирургом.

Рассуждая теоретически, от таких трансплантатов лучше бы отказаться, если доступны механически эффективные «леса» из других материалов. В хирургии артерий сейчас используют сотканные из неантигенных синтетических волокон сосуды, в стенку которых прорастают собственные клетки больного, превращая их в артерии, вполне приемлемые для организма. Хирурги непрерывно ищут наиболее подходящие материалы. Реакция на чужеродные тела, даже на инертные материалы, во многом сходна с иммунной, и вполне возможно, что наиболее подходящим материалом окажется органический полимер, все поверхностные группы которого относятся к типу, хорошо знакомому распознающему механизму любого человеческого организма.

* *
*

11. Аллергические заболевания

Сенная лихорадка — болезнь цивилизации, а повышенная чувствительность к лекарствам — беда современной медицины. Каждый из этих недугов представляет собой реакцию иммунных механизмов на чужеродный материал, но реакцию, по той или иной причине извращенную, иногда доставляющую небольшие неприятности, а порой приводящую к смерти.

Мы уже подчеркивали, что развивающийся в организме человека иммунный механизм обязательно должен быть «компромиссным» устройством, функционирование которого в среднем дает наибольший шанс на выживание при встрече с распространенными и опасными инфекциями. Новая обстановка и новые вещества, окружающие человека, взаимодействуют с механизмом, развившимся в процессе эволюции млекопитающих на протяжении миллиона поколений. И вовсе не обязательно взаимодействие с этими новыми факторами приводит к последствиям, благоприятным для индивидуума.

СЕННАЯ ЛИХОРАДКА

Сенная лихорадка наблюдается только у людей. Известны некоторые экспериментальные модели на животных, но большинство исследований, касающихся это-

го заболевания, проводится на больных. Общая картина сенной лихорадки всем знакома. У того, кто не болеет сам, наверняка есть приятель с типичными симптомами в известный сезон года. Как и у большинства австралийцев, пораженных сенной лихорадкой, у меня отмечается повышенная чувствительность к пыльце травянистых растений; живи я в Америке, я страдал бы, наверно, от пыльцы амброзии. У лиц с повышенной чувствительностью к пыльце первые симптомы проявляются в начале лета (первые числа июня в Англии, конец ноября в Австралии). Воспаляются и зудят глаза, больной начинает чихать, у него закладывает нос, иногда случается легкий приступ астмы. Выраженность симптомов отчетливо зависит от степени контакта с пыльцой. В прохладные сырые дни сенная лихорадка не проявляется.

Пыльца растений содержит множество различных веществ; в большинстве диагностических проб используют экстракты из пыльцы, приготовленные воздействием слабо щелочных растворов. Активное начало наиболее изученной пыльцы (пыльца амброзии) представляет собой полипептид или белок с молекулярным весом порядка 5000. Для диагностики на кожу обычно наносят ряд легких царапин и затем каждую смачивают каплей экстракта пыльцы (предполагаемого аллергена). Положительные реакции проявляются через 1—2 *мин* в виде зудящего волдыря, окруженного розовым ореолом, возникающим вследствие расширения капилляров. Картина напоминает реакцию на укус комара; да это и не удивительно — ведь реакция на укус как раз указывает на сенсибилизированность данного индивидуума к белку из слюны комара. Этот эффект можно имитировать инъекцией небольшой дозы гистамина или нанесением капли раствора гистамина на свежую царапину. Сыпь при ожоге крапивой в основном обусловлена гистамином, содержащимся в ее волосках.

Антитела в крови больных сенной лихорадкой обычно не удается обнаружить в пробирке; выявить их можно пассивным переносом другому лицу (см. гл. 4). Помимо определения антител, при такой постановке

опыта удается констатировать и другой важный факт. В отличие от классических антител, эти особые антитела прочно адсорбируются на всех или отдельных клетках, с которыми они соприкасаются. Такие «сенсибилизированные» антителами клетки при контакте с антигеном высвобождают гистамин. Нет оснований предполагать участие в реакции какого-либо иного фактора, кроме гистамина; все симптомы сенной лихорадки могут быть истолкованы исключительно как следствие высвобождения гистамина везде, где пыльца или находящийся в ней растворимый антиген могут взаимодействовать с клетками, несущими антитела. В 1944 г. появился и получил признание новый класс лекарственных соединений — антигистаминные препараты; это вещества, которые тем или иным путем блокируют действие гистамина. Современные антигистаминные препараты, как правило, излечивают от сенной лихорадки; правда, при этом нередко возникает ряд побочных симптомов, например сонливость.

Все это общеизвестно. Но самые интересные вопросы едва ли когда-либо ставились и до сих пор не решены. Почему одни болеют сенной лихорадкой, а другие нет? Почему эта болезнь получила особенно широкое распространение за последние 50 лет?

Вне всякого сомнения, существует генетическая предрасположенность к аллергической болезни, но до сих пор нет определенных данных о природе имеющихся при этом биохимических нарушений. Быть может, существенной особенностью, отличающей аллергические антитела (реагины) от классических антител, является их преимущественная способность адсорбироваться на клеточной поверхности; при этом клетки становятся чувствительными к повреждению избытком гистамина, освобождающегося после контакта с соответствующей антигенной детерминантой. Доказано, что специфичность антител обоих типов одинакова, но что они отличаются «балластной» частью глобулиновой молекулы. Было бы весьма интересно, например, выяснить, входит ли в состав реагинов легко кристаллизуемая глобулиновая фракция, имеющаяся у классических кроличьих антител. Поскольку известно, что в организме

одних людей образуются антитела обоих типов, у других реагины никогда не образуются, а третьи, напротив, отвечают выработкой реагинов даже на дифтерийный анатоксин, можно предположить существование двух (или более) популяций клеток, доля которых может варьировать от субъекта к субъекту и, возможно, изменяться в разное время у одного и того же индивидуума. Мы располагаем лишь отрывочными представлениями относительно природы дифференцировки и клонального наследования у соматических клеток; поэтому едва ли было бы плодотворным обсуждать здесь, имеем ли мы дело с разными клонами или же с клетками одного клона, производящими разные типы антител в зависимости от окружающей внутренней среды.

Роль слизистых оболочек глаз и носа в развитии симптомов сенной лихорадки, естественно, приводит к мысли, что в патогенезе этого синдрома участвуют антитела, синтезирующиеся в основном в скоплениях лимфоидных клеток, расположенных под слизистой оболочкой носа и придаточных пазух. Выше мы упоминали о тех особенностях иммунных ответов, которые выявляются при поступлении антигена через кожу или слизистую кишечника, далее мы еще на этом остановимся. Данные, полученные в отдельных экспериментах, разрознены и неполны, и до сих пор никто не сделал попытки оценить общее значение различий в путях, которыми антиген поступает в организм. Пока эксперименты и наблюдения до конца не уточнены и не проанализированы, никакие попытки глубокого эволюционного истолкования этого вопроса ничего не дадут.

ПОВЫШЕННАЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К ЛЕКАРСТВАМ И ДРУГИМ ПРОСТЫМ ХИМИЧЕСКИМ ВЕЩЕСТВАМ

Хотя мы и не можем исчерпывающе обрисовать биологический смысл реакций повышенной чувствительности, все же для иммунологов, да и для неспециалистов представляют интерес все те реакции, какие вызывают у людей вещества, выпускаемые современной химической промышленностью. У пекарей на руках развиваются дерматиты при применении «добавок» к

закваске; рабочие пенициллиновых заводов иередко страдают от астмы; состав, которым пользуются для укладки волос, вызывает сыпь иа коже, а дезодораиты (средства, уиичтожающие запах) вызывают измеиеиие кожи под мышками; лекарства, оказывающие лечебиый эффект, иередко вызывают у больных тревожные симптомы. Одиако ие все аитигеиы, вызывающие реакции повышениой чувствительиости, относятся к группе синтетических веществ; иапример, сумах (*Rhus toxicodendron*) оказывается ядовитым только для тех, кто был сеисибилизироваи предварительиым коитактом с этим агеитом.

Не всякая повышеииая чувствительность к лекарствеииым веществам зависит от иммуиологических процессов. Так, известеи противомалярийный препарат, примахин, который вызывает у некоторых людей с особым геиетическим предрасположеиием острую аиемию, иаступающую в результате взаимодействия этого препарата с некоторыми фермеитами эритроцитов.

Иммуиологические и аллергические формы повышеииой чувствительиости весьма многообразиы; их изучение затрудняют два важиых момеита: во-первых, реакция иаступает ие у всех, кто подвергся действию одиой и той же дозы агеита; во-вторых, симптомы широко варьируют у разиых иидивидуумов. Реакции на пеинициллин бывают самые разиые — от иезиачительной припухлости на месте ииъекции или легкой сыпи до смертельиого поврехдеиия почек. У иекоторых чувствительиых к пеиициллииу больиых в крови обнаруживаются аититела, у других появляется волдырь при кожной пробе с пенициллииом. У большииства же никакой реакции ие иаблюдается.

Возьмем для примера 2,4-дииитрофторбеизол (ДНФБ) — простое химическое вещество, вызывающее кожиую аллергию в экспериметте у морской свиики и относящееся к группе мощных аллергеиов для человека. При первом наиесеиии иа кожу иормальиой морской свиики разбавлеииого масляиого раствора ДНФБ иичего ие происходит. Если же раствор иаиосится повторно, то появляется красиое пятио, а затем и все признаки сенсибилизации. Вещества, способиые вызы-

вать такую реакцию, легко соединяются с белком, и есть основания считать, что образование комплекса с белками организма обязательно предшествует сенсибилизации. Однако особенно интересно то, что если ДНФБ или сходный по активности пикрилхлорид соединить с белком кроличьей сыворотки, то в ответ на введение такого очищенного комплекса у морской свинки образуются типичные антитела, но кожная аллергия не развивается. Если морским свинкам скармливать пикрилхлорид, то сенсибилизации не наступает, напротив, развивается ареактивность; теперь кожная проба с пикрилхлоридом отрицательна, а введение комплекса пикрилхлорида с белком не вызовет образования антител.

Введением сыворотки сенсибилизированного животного нельзя перенести повышенную чувствительность нормальной свинке, если же воспользоваться лимфоцитами, это удается с легкостью. Введение лимфоцитов сенсибилизированного животного вызывает временное повышение чувствительности даже у тех морских свинок, которые стали ареактивными в результате скармливания пикрилхлорида. Ясно, что, как и при гиперчувствительности замедленного типа (см. гл. 4), клетки играют при этом весьма важную роль. О второстепенном значении антител в этом процессе свидетельствует тот факт, что даже детей с агаммаглобулинемией удается сенсибилизировать ДНФБ; мало того, такую повышенную чувствительность удается перенести с помощью лимфоцитов здоровым детям.

Описанные явления не получили должного иммунологического освещения, какого они по своей важности заслуживают; их не обсуждали сколько-нибудь детально иммунологи-теоретики. Разбирая их с точки зрения клонально-селекционной теории, мы затрагиваем несколько интересных вопросов. В качестве примера возьмем различные явления, наблюдаемые у свинки, получавшей пикрилхлорид (П). Согласно клонально-селекционной теории, у нормальных животных имеется ограниченное число клеток, преадаптированных к взаимодействию с антигенной детерминантой П. Предполагается, что они локализуются в различных частях тела, где составляют небольшую долю клеток лимфоидных образований.

Вещество П как таковое неспособно стимулировать пролиферацию этих клеток. Чтобы стать эффективным, оно должно соединиться с тем или иным компонентом организма, и природа этого комплекса определяет направление реакции. Выбирая и логически интерпретируя главное в приведенных данных, мы можем сказать следующее.

1. Если вещество П при приеме внутрь (per os) соединяется с неизвестным веществом *x*, то вещество Пх реагирует со всеми теми клетками тела, которые способны реагировать с веществом П, и либо обращает их в ареактивные, либо убивает их.

2. Если вещество П соединяется в коже с веществом К, то вещество ПК стимулирует преадаптированные клетки таким образом, что они размножаются, но не превращаются, по крайней мере под влиянием вещества ПК, в плазматические клетки. Когда в организме животного накапливается достаточное количество лимфоидных клеток с нужной меткой, развивается повышенная чувствительность. Достигнув области, где находится вещество ПК, такие клетки под действием антигена повреждаются, и при этом высвобождаются агенты, обусловливающие воспалительную гиперемию кожи.

3. Если вещество П соединяется с веществом А — одним из сывороточных белков — вещество ПА ведет себя как обычный антиген; сначала благодаря контакту с ПА стимулируется размножение лимфоидных клеток, а затем и превращение их в производящие антитела плазматические клетки.

Таково вполне удовлетворительное объяснение всех основных явлений, но, разумеется, возможны и другие толкования. Всякий раз при обсуждении реакций повышенной чувствительности остро встает вопрос, сама ли клетка реагирует с антигеном в силу своей генетически предобразованной способности или же она превращается в реакционноспособную благодаря адсорбции на ее поверхности молекул антител, образованных в другой клетке. Хорошо известно, что часть молекул антител, особенно тех, которые возникают при сенной лихорадке (реагины), может захватываться поверхностью клетки, придавая ей способность реагировать с соответствующим антигеном. Нет ничего невозможного в том, что некото-

рые типы плазматических клеток вырабатывают антитела, обладающие таким сродством к поверхности лимфоцитов, что они сразу после появления в кровотоке исчезают из него. Заслуживает рассмотрения, особенно в связи с работой Лоуренса по переносу чувствительности к туберкулину у человека, и другая относящаяся сюда гипотеза. Суть ее в том, что клон клеток, по генетическим или другим причинам образующий антитела, специфичные к туберкулину или иному сходному антигену, может передать другим клеткам не только чувствительность, но и способность самим синтезировать сенсибилизирующие компоненты.

Думается, что большинство иммунологов не выразит особого удовлетворения, если один из этих процессов положить в основу объяснения целого моря фактов по сенсибилизации. Тем не менее возможность эта пока не исключена, и, даже не углубляясь в детали, можно видеть, каких серьезных модификаций потребует простой клонально-селекционный подход, если окажется, что главную роль играют эти вторичные процессы.

СЕДОРМИДНАЯ ПУРПУРА

И, наконец, в качестве последнего примера аллергической болезни со своеобразным течением приведем седормидную пурпуру. Седормид — коммерческое название успокаивающего средства, которое одно время широко применяли медики. Пурпурой врачи называют сыпь, возникающую в результате многочисленных крупных или мелких кровоизлияний в коже. Описано очень много случаев появления характерной сыпи при приеме обычных доз седормида; в отдельных случаях сыпь сопровождалась внутренними кровотечениями. Анализ крови выявляет у таких больных резкое падение числа тромбоцитов.

Тромбоциты (или так называемые кровяные пластинки) — самые мелкие форменные элементы крови, которые мало кому известны, кроме гематологов. Это безъядерные фрагменты клеток, представленные в большом числе — 2—5 · 10^5 в 1 $мм^3$ крови; они играют важную роль в ме-

стной реакции организма на травму. Тромбоциты — необходимый компонент процесса свертывания крови; они временно закупоривают поврежденные кровеносные сосуды. Эти пластинки иммунологически реактивны и повреждаются, если в их присутствии осуществляется реакция антиген — антитело с выделением гистамина, 5-окситриптамина и гепарина.

Для большинства людей седормид безвреден, но у некоторых он соединяется с тромбоцитами и приобретает антигенность. Когда в крови накапливается достаточное количество антител, создаются условия для взаимодействия этих трех компонентов. Тромбоцит, соединенный с седормидом, вступает в реакцию с антителом и разрушается или повреждается. Когда запас пластинок значительно истощится, способность организма останавливать кровотечение в коже или тканях нарушается. Склеивание и распад тромбоцитов можно продемонстрировать в пробирке, но лишь в присутствии всех трех компонентов. Источником антител служит сыворотка больного, а происхождение тромбоцитов при этом не имеет значения (табл. 8). Аналогичные повреждения могут вызвать и некоторые другие лекарственные препараты, вступающие во взаимодействие с тромбоцитами или иными форменными элементами крови. Развитию симптомов, очевидно, должно предшествовать хотя бы непрочное соединение с тромбоцитами, лейкоцитами или эритроцитами. Некоторые полагают, что такое соединение необходимо для того, чтобы лекарственный препарат стал антигенным; обосновывая эту точку зрения, обычно ссылаются на приведенные выше данные относительно кожной чувствительности к простым химическим соединениям.

Существует, однако, интересное отличие. Динитрофторбензол (ДНФБ) при повторном попадании на кожу сенсибилизирует каждого; седормидная пурпура встречалась лишь у небольшого процента лиц, принимавших этот лекарственный препарат. И это характерно для всех подобных медикаментозных поражений. Естественно, возникает мысль, что здесь в основе лежит какое-то своеобразие, обусловленное генетически, но о природе его мы можем только гадать. Важно, однако, подчеркнуть, что отличие от нормы касается не тромбоцитов (ибо они мо-

гут быть заменены чужнмн тромбоцитамн), а способности образовывать антнтела.

Сказанное может нметь отношенне к современным днскуссням о том, является лн образованне антнтел процессом «селекцнн» нлн «инструкцнн». Инструктивные

Таблица 8

Механизм седормидной пурпуры

Компонент *	Характер взаимодействия	Симптомы и повреждение тромбоцитов
Т, С	— Т — С —	Отсутствуют
Т, А	Не взаимодействуют	»
Т, С, А	Т — С — А	Имеются

* Т—тромбоцит, С — седормид, А — антитело.

теорнн утверждают, будто антнген вызывает образованне комплементарных структур на последннх стадиях сннтеза глобулнновой молекулы, а сннтез первнчной структуры не затрагивается. Если это верно, то следовало бы ожндать, что любое высокоантнгенное вещество, т. е. вещество, вызывающее интенснвное образованне антнтел, должно быть равно эффектнвным у любого индивндуума н даже у любого позвоночного, способного к сннтезу антнтел. Еслн же счнтать, что чнсло возможных вндов антнтел огранчено набором, который возннк в эмбрнональном перноде в результате процесса, пусть весьма нntенснвного, но все же подчнненного закону случая, то как раз н надо ожндать, что лншь ограниченная нлн крайне небольшая часть нндивидуумов будет обладать редкнмн хнмнческнмн структурамн, способнымн соедннятъся с введенным препаратом. Такая нндивндуальность иммунного ответа не является прерогатнвой человека. Хорошо нзвестно, что по способностн к сннтезу антнтел кролнкн н еще больше мышн отлнчаются друг от друга. Еслн иммунолог хочет получнть высокоактнвные антнтела протнв относительно

слабого антигена, он всегда иммунизирует не менее шести кроликов и порой, не получив эффективной антисыворотки, вынужден взять в опыт еще дюжину.

В последние годы много внимания уделяют способам получения искусственных заменителей плазмы, применяемых при шоке и кровотечениях. Требуется растворимое вещество довольно большого молекулярного веса, близкое по физическим свойствам (вязкость и осмотическое давление) к веществам плазмы или сыворотки. Получены природные и искусственные макромолекулы с длинной цепью, удовлетворяющие изложенным требованиям и применяемые в медицине. Их преимущества состоят в том, что: 1) их можно легко стерилизовать; 2) их введение не сопряжено с риском вызвать желтуху — постоянную угрозу при любом переливании крови или плазмы [1] — и 3) они не антигенны.

Однако на деле оказывается, что широко применяемые декстран и поливинилпирролидон не вызывают образования антител у подавляющего большинства людей, но оказываются антигенными для небольшого меньшинства. Особый интерес представляет случай обнаружения антител против декстрана у больного, которому никогда этот препарат не вводили.

Клонально-селекционная теория дает прямое, недвусмысленное объяснение этим фактам. Независимо от того, как происходит первичное распределение иммунологических структур в мезенхимных клетках, некоторых структур оказывается больше, чем других, иные же образуются совсем редко. У отдельных лиц неизбежно окажется слишком мало клеток данного типа, чтобы после активации антигеном из них мог развиться клон.

Предложить простое объяснение, основанное на селекции клонов, — еще не значит опровергнуть инструктивную теорию образования антител. Можно допустить, например, что для того, чтобы антиген занял свое окончательное положение в производящей антитела клетке, он должен претерпеть частичное переваривание или

---

[1] В подобных случаях желтуху вызывает попавший с кровью донора латентный вирус; сейчас разработаны методы дезинфекции крови от этого вируса.— *Прим. ред.*

иной тип превращения в другой клетке. Индивидуальные различия способности к образованию антител, быть может, обусловлены разницей не между клетками, которые фактически осуществляют биосинтез антител, а между клетками, выполняющими подготовительную работу. Всякий, кто близко знаком с атмосферой научной полемики, особенно в биологии, знает, как трудно получить такие экспериментальные данные, которые позволили бы безоговорочно отдать предпочтение какой-либо определенной теории. В то время как, исходя из экспериментальных данных, А доказывает, что перед нами нечто «белое», Б на основании тех же данных утверждает, что это не «белое», а скорее «серое», и было бы не удивительно, если бы оно оказалось «черным».

* *
*

12. Аутоиммунные заболевания

В экономически развитых странах лишь весьма небольшой процент людей умирает от инфекций и болезней, связанных с недоеданием. Профилактика инфекционных болезней четко налажена; теперь профилактическая медицина стала уделять главное внимание заболеваниям, которые не обусловлены непосредственно влиянием среды. Еще сто лет назад инфекционные болезни, особенно у детей, и в частности у недоедавших детей, были главной причиной смерти. Мы можем гордиться, что сейчас дети не голодают [1], так или иначе защищены от инфекций и получают образование. Смертность низка, средняя продолжительность жизни непрерывно растет, но больницы, если не ошибаюсь, переполнены по-прежнему.

И сейчас еще многие медицинские проблемы порождаются условиями жизни. По-видимому, с каждым новым социальным достижением рождаются и новые медицинские проблемы. Автомобильные катастрофы

---

[1] Оптимизм автора надо считать излишним: есть еще много стран, где дети умирают с голоду.— *Прим. ред.*

стали главной причиной смерти; достаток, переедание, сидячий образ жизни привели к резкому увеличению смертности от коронарной болезни; папиросный дым сделал рак легких одним из самых распространенных видов опухолей у человека; наверное, за многие новые достижения химической промышленности на первых порах их применения приходится расплачиваться массовыми отравлениями. Пожалуй, наиболее важным классом болезней сегодня являются различные психические заболевания. Многие из них генетического происхождения, или по крайней мере в их этиологии важную роль играет генетическая конституция. В какой мере функциональные нервные расстройства непосредственно вызваны социальными причинами и какова в каждом отдельном случае относительная роль наследственности и внешней среды — все это очень серьезные, а быть может, и неразрешимые проблемы, стоящие перед профилактической медициной. Однако ни одна из перечисленных проблем не имеет прямого отношения к иммунитету.

Среди других задач медицины главное место занимает изучение болезней, вызываемых внутренними причинами, порождаемыми чаще всего генетическими отклонениями от нормы. Во многих случаях, если не в большинстве, эти отклонения проявляются в форме болезни только под влиянием соответствующих факторов среды. Мальчик-гемофилик может истечь кровью лишь при травме, например если случайно порежется или если ему удалят зуб. Продолжительность жизни в значительной мере обусловлена генетически, и, по-видимому, в этиологии большинства тяжелых заболеваний у лиц пожилого возраста важная роль принадлежит генетическому компоненту.

Наиболее общей задачей медицины является решение вопроса о том, какова же последовательность тех генетических и физиологических процессов, которые в сочетании приводят к заболеванию, сокращающему жизнь. Неважно, поддается ли такое заболевание описанию в рамках классической патологии.

До сих пор мы очень мало говорили о генетических аспектах иммунитета, если не считать обсуждения

соматической генетики в связи с селекцией клонов и агаммаглобулинемией. В этой главе мы специально рассмотрим ряд аномалий в иммунных процессах, причиной которых в конечном счете являются, по-видимому, генетические отклонения от нормы. Не будучи порой в состоянии провести подробный генетический анализ, мы можем лишь сказать, что в основе той или иной болезни лежат некоторые редкие мутации или сочетания генов. Иногда представляется возможность исследовать процессы, занимающие промежуточное положение между генетической аномалией и ее конечным патологическим выражением. Идя по этому пути, мы почти наверное соберем сведения, которые не только прольют свет на ряд нормальных физиологических процессов, но и дадут нам в руки средство терапевтического воздействия на течение патологических процессов.

Комплексное биохимическое и генетическое изучение бактерий, грибов и других микроорганизмов дало ключ к пониманию подлинных процессов биохимического синтеза, протекающих в клетке. Знаменитая формулировка «один ген — один фермент» верна по крайней мере настолько, что, установив генетическими методами связь между единичной мутацией единичного гена и определенным изменением в функции организма, мы в принципе можем установить и тот этап в химических превращениях, который блокирован или нарушен. Не менее обоснованна мысль, что, изучая связь иммунологических аномалий с генетическими изменениями в половых или соматических клетках, можно выяснить и интимные процессы образования антител и развития иммунитета.

До сих пор из таких аномалий лучше всего изучена врожденная агаммаглобулинемия. Эта наследственная болезнь описана вкратце в гл. 4. Она встречается только у мужчин и до появления антибиотиков считалась смертельной. Напомним, что самая характерная особенность этой болезни — врожденная неспособность к образованию плазматических клеток, без которых не могут образоваться антитела. Клонально-селекционная теория утверждает, что в организме такого больного закрыт путь к превращению иммунологически компе-

тентных клеток в плазматические; других нарушений нет. Где-то поставлен функциональный блок, который не позволяет контактирующему с соответствующей преадаптированной клеткой антигену стимулировать обычное физиологическое превращение ее в плазматическую. В известном смысле самое интересное, а с точки зрения гумманости одновременно и самое ужасное состоит в том, что у детей с агаммаглобулинемией даже при тщательном больничном уходе и умелом лечении антибиотиками и нормальной сывороткой, как правило, через несколько лет развивается болезнь суставов, именуемая ревматоидным артритом. Реже выявляются симптомы других аутоиммунных болезней.

Отсюда удобно начать обсуждение аутоиммунных заболеваний; впрочем, это не означает, что нам ясна причина развития таких заболеваний именно при агаммаглобулинемии. Поскольку эта аномалия характеризуется отсутствием антител в крови, нужно думать, что ревматоидный артрит и другие так называемые аутоиммунные заболевания не связаны с синтезом аномальных антител, хотя в большинстве случаев у таких больных выявляются необычные антитела. Прежде чем углубиться в суть первичных цитологических изменений при аутоиммунной болезни, попытаемся уточнить значение слова «аутоиммунный».

Независимо от решения вопроса о первичном происхождении антител-образующих клеток большинство иммунологов, очевидно, согласится с тем, что у взрослого человека (и других млекопитающих) имеется много клонов клеток, потенциально способных к синтезу того или иного антитела, плюс небольшое число клонов, фактически синтезирующих определенные антитела. Однако в здоровом организме нет клонов, производящих антитела против собственных компонентов. Болезнь можно назвать аутоиммунной, если иммунологически компетентные клетки (в том числе клетки, синтезирующие антитела) действуют на нормальные компоненты организма. Лишь в последние год-два обратились к изучению самих клеток. До сих пор же о существовании таких клонов судили лишь по наличию в крови аутоантител.

Как и в других главах, мы не будем здесь копировать медицинские учебники и практические руководства. Наша цель — использовать каждое явление как средство познания тайн иммунитета. Мы рассмотрим ревматоидный артрит, острый ревматизм, приобретенную гемолитическую анемию и хроническую болезнь щитовидной железы, названную по имени японского врача болезнью Хашимото.

Обывателю лучше знакомы ревматизм и ревматоидный артрит, суть же аутоиммунных болезней легче понять, рассматривая заболевание щитовидной железы.

БОЛЕЗНЬ ХАШИМОТО

Болезнь Хашимото проявляется стойким увеличением щитовидной железы и вначале неопределенными, а затем классическими симптомами гипотиреоза: утолщение и отечность кожи, замедленность мышления и движений. При рассмотрении препарата удаленной железы под микроскопом бросается в глаза, что ткань ее буквально нафарширована лимфоцитами и плазматическими клетками, которые никогда не встречаются в щитовидной железе здорового человека. В последние 3 года было показано, что в крови при этом содержатся антитела против одного или обоих компонентов щитовидной железы. Один из них — тиреоглобулин, специфический белок, накапливающийся в фолликулах железы; другой менее изучен; он образуется в микросомах активных клеток щитовидной железы.

Причину болезни в настоящее время видят в появлении иммунной реакции против такого компонента организма, который обычно изолирован от иммунологически компетентных клеток. Существуют органы, отмирающие клетки которых обычно не пожираются фагоцитами. Их основные компоненты, видимо, распадаются и поступают в кровоток в неантигенной форме. Другие компоненты, быть может, достаточно отличаются от прочих составных частей организма, чтобы быть антигенными, но в норме они изолированы от иммунологически компетентных клеток.

Не известно, что служит толчком к развитию болез-

ни Хашимото. Подозревают, что микробная или вирусная инфекция приводит к местному повреждению железы, и тогда, если у человека недостаточно развит регуляторный механизм иммунологического гомеостаза, возникает порочный круг. На месте повреждения из железы выделяются специфические антигены, а внутрь железы проникают лейкоциты и другие мезенхимные клетки. Каков бы ни был механизм процесса, иммунологически компетентные клетки обнаруживаются после того, как известное количество антигена поступит из железы в кровоток. Некоторые клетки превращаются в плазматические и выделяют в кровь антитела. Других «привлекает» ткань щитовидной железы, в которую они и проникают. Антигены железы специфически стимулируют как продукцию агентов, повреждающих ткань, так и пролиферацию некоторых из активированных клеток. Это в свою очередь приводит к новым локальным повреждениям, выделению антигена, поступлению новых клеток, и, если не вмешается какой-то новый фактор, логичным результатом этого непрерывного воспаления будет полное исчезновение — «выгорание» — гормональной функции щитовидной железы.

Такое состояние удается воспроизвести на кролике; для этого, удалив у кролика половину щитовидной железы хирургическим путем, вводят ему гомогенат этой железы с примесью адъюванта. Спустя несколько недель начинается внедрение (инвазия) клеток в щитовидную железу, а в крови появляются антитела. Однако есть и существенное различие. У подопытного животного этот процесс прекращается сам собой, и, несмотря на инвазию лимфоидных клеток в железу, функция ее серьезно не нарушается, а через несколько месяцев исчезают и гистологические признаки поражения. Прогрессирующий характер процесса у человека свидетельствует о наличии какого-то дополнительного, по-видимому генетического, нарушения в регуляции гомеостаза.

Из знакомства с болезнью Хашимото можно извлечь несколько полезных уроков. Во-первых, подтверждается концепция «недоступности» антигена, который в такой мере изолирован от всего организма, что клеткам нет нужды заносить его в «список» своих структур, образо-

вание антител к которым «запрещено». Второе — признание того, что клетки определенной иммунологической компетенции вызывают повреждение ткани органов, содержащих структуры, соответствующие иммунным клеткам. В большинстве таких реакций создается так называемый «порочный круг». Повреждение приводит к иммунному ответу, тот усиливает повреждение, оно вновь стимулирует ответ и т. д. Наконец, если верно предположение, что в основном действуют не гуморальные антитела, а иммунологически компетентные клетки, то приходится соблюдать известную осторожность. Антитела скорее следует рассматривать как показатель наличия активных клеток, а не как причину симптомов и нарушения функции.

Особый интерес представляет следующее. Болезнь Хашимото — редкое заболевание, диагностируемое, как правило, лишь специалистами-эндокринологами; преходящие же формы повреждения железы без развития болезни Хашимото встречаются довольно часто. Если бы изложенная схема порочного круга была верна, то «благополучие» щитовидной железы висело бы на волоске; при любом незначительном повреждении сразу начинался бы необратимый процесс хронического воспаления и распада. А поскольку это не так, мы должны допустить, что существуют специальные гомеостатические механизмы, регулирующие защитные и другие функции. Они могут работать подобно системе, которая с помощью целого ряда физиологических реакций удерживает содержание CO_2 в крови на заданном уровне.

В гл. 7 мы упоминали о возможном способе исключения (элиминирования) клонов клеток, направленных против структур организма. Предполагают, что физическое состояние стимулированной антигеном клетки непрерывно изменяется и в одной из фаз контакт с антигеном порой приводит к серьезным повреждениям. Если антиген постоянно присутствует в организме, то ни образования антител, ни пролиферации иммунологически компетентных клеток не происходит.

Существуют, возможно, и другие, более тонкие, еще неизвестные нам механизмы. Общий интерес представляет один из них, изученный в процессе исследования

устойчивости мышей к трансплантации опухолей. Состоит он в том, что антитела против определенного антигена (как экзогенного, так и эндогенного) «отключают» иммунологически компетентные клетки той же специфичности. Допустим, что из поврежденной щитовидной железы в кровь и ткани поступают небольшие количества антигена Щ. Если в организме есть подходящие по специфичности лимфоциты, то, достигнув по лимфатическим или кровеносным сосудам щитовидной железы, они соединятся с антигеном и вызовут повреждение клетки. Однако если в крови свободно циркулируют антитела против антигена Щ, то в самой щитовидной железе, очевидно, не останется свободного антигена; лимфоцитам не с чем будет соединяться. Вот, быть может, почему у довольно большого процента больных, страдающих другими расстройствами щитовидной железы, и даже у тех, кто считает себя в этом отношении совершенно здоровым, находят антитела того же типа, что и при болезни Хашимото. Это заставляет нас вспомнить о том, что у детей с агаммаглобулинемией отмечается особая склонность к заболеванию ревматоидным артритом (в легкой форме).

РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ

Ревматоидный артрит мы рассмотрим в качестве следующего примера аутоиммунного заболевания. С таким толкованием патогенеза согласны далеко не все, связь же поражения суставов с аутоиммунными процессами до сих пор неясна. Существуют две основные группы данных. Начнем с того, что ревматоидный артрит купируется, по крайней мере временно, применением кортизона, преднизолона и других кортикостероидов. Сами не до конца понимая почему, врачи полагают теперь, что если эти лекарственные препараты дают эффект, то болезнь относится к аутоиммунным. И наоборот, если эффекта нет, они ставят другой диагноз. Есть и более прямые данные. Сыворотка лиц с ревматоидным артритом очень часто содержит необычный глобулин; его выявляют разнообразными хитроумными методами. Чаще всего берут бараньи эритроциты, покрытые таким

количеством антител, какого еще недостаточно, чтобы вызвать агглютинацию. Такие полустабильные клетки быстро склеиваются глобулином большинства ревматоидных сывороток и не изменяются под влиянием нормальной сыворотки. Углубленный анализ показывает, что ревматоидный фактор — это необычно сложная молекула глобулина, реагирующая с поврежденным (денатурированным) гамма-глобулином человека. Это особенно интересно в иммунологическом отношении: ведь антитело — само по себе глобулин и, соединяясь с соответствующим антигеном, оно, как правило, денатурируется. Получается, что антитело, соединившись с детерминантами денатурированного гамма-глобулина, само превращается в тот же антиген. Так, очевидно, может возникнуть еще один порочный круг. Не менее вероятно, что у большинства людей существуют какие-то механизмы, препятствующие его возникновению.

В воспаленных суставах при ревматоидном артрите отмечаются необычные образования из мягкой ткани (синовиальные ворсинки); под микроскопом видно, что в них очень много лимфоцитов и плазматических клеток. Функциональную активность некоторых из них удалось выявить с помощью флуоресцирующих красителей. Специально приготовленный раствор денатурированного глобулина химически метят флуоресцирующим красителем. Получается продукт, выявляющий любую клетку, которая вырабатывает или содержит антитела против денатурированного гамма-глобулина; другими словами, выявляется ревматоидный фактор. На гистологических срезах тканей пораженных суставов видны ярко флуоресцирующие плазматические клетки; в некоторых лимфатических узлах также флуоресцируют центры размножения лимфоцитов, что свидетельствует об образовании лимфоцитов особого типа. Пожалуй, не менее важно и то, что в тканях пораженного сустава флуоресцируют не все плазматические клетки и что бо̀льшая часть зародышевых центров в лимфатических узлах оказывается незатронутой.

Большинство патоморфологов скажет, что слишком рано еще интерпретировать указанные находки, но в книге, подобной этой, такие попытки оправданны, ибо,

если бояться ошибок, трудно достигнуть чего-то нового. Ни один учебник не был бы никогда написан, если бы его автор взял себе за правило не говорить ни о чем, что в дальнейшем может быть опровергнуто. То, что мы хотим сказать здесь относительно природы ревматоидного артрита, наверняка окажется недостаточным, а быть может, и вообще в дальнейшем будет отвергнуто. Но четко сформулированная мысль, пусть ошибочная, приближает рождение более правильной.

Мы считаем, что ревматоидный артрит — это заболевание, связанное с реакцией иммунологически компетентных клеток на те антигенные структуры организма, которые присутствуют в тканях пораженных суставов. Одна из важнейших антигенных структур принадлежит денатурированному гамма-глобулину, но это скорее вторичная, а не первичная фаза. Предстоит еще распознать, что это за структуры, которые «привлекают» в суставы «вредоносные» клетки, и каковы те провоцирующие условия, которые способствуют проявлению нежелательной иммунологической активности. Можно предположить, что тут замешан генетический компонент. Во-первых, ревматоидный артрит, как и большинство других аутоиммунных болезней, чаще встречается у женщин, нежели у мужчин; во-вторых, известно, что бывают «артритные» семьи. Долгие годы считалось, что болезнь связана с хронической инфекцией, гнездящейся в миндалинах или где-нибудь в другом месте. Эту точку зрения «очагового сепсиса» теперь игнорируют, как старый медицинский предрассудок, однако ввиду значительного сходства ревматоидного артрита с ревматизмом мы, пожалуй, спешить с этим не будем. Где-то должен ведь находиться участок лимфоидной ткани, на который «давит» хроническая инфекция и где впервые появляются те «запретные» клоны клеток, которые несут с собой столько страданий больному. Впрочем, эту идею лучше обсудить в связи с проблемой острого ревматизма.

Суставы, в особенности мелкие суставы кисти, подвергаются ушибам, перенапряжению, действию холода и тепла, и какое-нибудь из таких повреждений может пустить в ход патологический механизм. Развитию про-

цесса способствует генетически обусловленное предрасположение к нарушению гомеостаза и постоянное присутствие нескольких «запрещенных» клонов, готовых реагировать с компонентами, которые сделались доступными из-за первичного повреждения суставов. Однажды начавшись, процесс прогрессирует, но не нужно забывать и о том, что развиваться он может только при (малопонятном пока) ослаблении регуляторного механизма. Если регуляция восстанавливается, то процесс прекращается, сами же повреждения тканей не всегда обратимы.

Кортизон приобрел широкую известность как средство от ревматоидного артрита; в связи с этим уместно сказать несколько слов о салицилатах и кортикостероидах. И те и другие оказывают выраженное симптоматическое действие, но не затрагивают основного механизма аутоиммунных болезней и в этом смысле не являются радикально излечивающими. Мы никогда не знаем точно, как действует в организме тот или иной лекарственный препарат. Вполне возможно, что, хотя кортикостероиды типа кортизона и преднизолона при прочих равных условиях несравненно мощнее салицилатов (в том числе аспирина) и вызывают больше побочных явлений, воздействие их на аутоиммунный процесс по сути одинаково. Ничто из того, что мы знаем, не противоречит взгляду, согласно которому кортикостероиды (и аспирин) уменьшают интенсивность реакции иммунологически компетентной клетки на соответствующую антигенную структуру. Кортизон и гидрокортизон — естественные гормоны, почти наверное принимающие участие в регуляции численности и распределения лимфоцитов — основной популяции иммунологически компетентных клеток организма. По всей вероятности, в дальнейшем окажется, что они играют решающую роль в процессах, предотвращающих появление «запретных» клонов, и превращают их, как только те появятся, в безвредные. Следовательно, не случайно эти соединения оказались эффективными средствами терапии. Быть может, хотя до сих пор это всего лишь догадка, кортикостероиды благодаря своей структуре воздействуют на поверхность клетки, модифицируя ее та-

ким образом, что лимфоцит уже не стимулируется антигеном. С увеличением дозы кортикостероидов наступает избирательное разрушение лимфоцитов. Следовательно, торможение иммунного ответа представляет собой, возможно, лишь первую стадию в процессе общего повреждения лимфоцита.

Здесь, пожалуй, надо подчеркнуть уникальную способность естественного гормона избирательно разрушать один из типов нормальных клеток; это лишнее свидетельство своеобразной функции лимфоцитов, которая связана с необходимостью быстрого изменения их численности в зависимости от обстоятельств. В гл. 7 мы упоминали об этом в связи с гипотезой о роли лимфоцитов как главных хранителей иммунологической информации. Большинство физиологов склоняются к мысли, что лимфоциты — это подвижный и легко доступный запас белков и нуклеиновых кислот, расходуемый при разных критических обстоятельствах. Эти две концепции, возможно, дополняют друг друга. Если возникает необходимость в быстром увеличении численности новой популяции клеток определенного иммунологического характера, то, очевидно, удобно привлечь лишние клетки того типа, который может послужить для них строительным материалом. Все лимфоциты состоят из одного и того же материального субстрата, разница между ними — лишь в деталях структуры. Чтобы помочь развитию любого типа клеток, может быть принесен в жертву любой лимфоцит.

ОСТРЫЙ РЕВМАТИЗМ

Острый ревматизм — результат стрептококковой инфекции зева и миндалин. Купировать стрептококковую инфекцию — значит предотвратить развитие острого ревматизма, а также типичного острого нефрита у детей. Следовательно, здесь перед нами как будто такая же инфекционная болезнь, как корь или полиомиелит. Однако медики никогда не согласятся с простым утверждением, что болезнь x вызывается фактором y. Обычно оказывается, что, хотя y и необходимый фактор, сам по себе он еще недостаточен, чтобы вызвать

заболевание. Кроме того, всегда встает проблема патогенеза, т. е. процесса, посредством которого причина (или причины) вызывает нарушения функций организма, проявляющиеся теми или иными симптомами, и те изменения, которые патоморфолог находит в органах. Развитию ревматизма всегда предшествует стрептококковая инфекция, но инфекция эта обычно остается латентной, пока у ребенка (или подростка) не возникнет ревматическая атака. Как правило, болезнь начинается остро и проявляется болями в суставах и повышением температуры. В суставах стрептококков не обнаруживают; все сходятся на том, что не сам по себе стрептококк вызывает симптомы. Боли в суставах появляются лишь спустя 1—2 недели после стрептококковой инфекции зева, что довольно определенно указывает на иммунологический характер процесса. Можно дать по крайней мере два объяснения этим фактам.

Первое объяснение, которого придерживается большинство ученых, состоит в следующем: стрептококки продуцируют в зеве растворимый продукт, аналогичный токсину; последний поступает в кровь и, разносясь по телу, поглощается клетками различных тканей, в том числе в суставах. Токсин антигенен, и через неделю в крови появляются антитела. Но антиген все еще пребывает в тканях суставов, и, когда накапливается достаточное количество антител, они реагируют с антигеном, порождая характерные симптомы. Современным представлениям больше соответствует мысль, согласно которой доминирующую роль здесь играют не антитела, а размножающиеся иммунологически компетентные клетки, которые способны взаимодействовать со стрептококковым токсином и, проникнув в сустав, вызывать там поражение.

Второе объяснение сложнее. Полагают, что реакция носит аутоиммунный характер. Ранее мы уже приводили доказательства тому, что ревматоидная реакция, по крайней мере частично, обусловлена иммунным ответом на измененный гамма-глобулин; вполне возможно, что ревматизм у молодых людей является по существу острой формой того процесса, который в зрелом и пожилом возрасте проявляется в виде ревматоидного ар-

трита. Если это верио, то роль стрептококка оказывается косвеииой. Сам факт, что только стрептококковая нифекция областн миндалии приводит к ревматизму, указывает иа то, что в лимфоидиой ткаии, измеиеииой стрептококками, возможио, иачииается выработка клеток, направлеиных протнв структур хозяииа. В гл. 7 было высказаио предположеине, что условия для возникновеиия подобного клоиа мезеихимых клеток всегда имеются. Любая такая клетка, появляется ли оиа в селезенке нли в лимфатическом узле, оказывается под иаправляющнм действнем упомииавшегося выше регуляторного механизма, ибо во всех клетках, как правило, присутствует большиинство характерных для организма структур. Суть иастоящего предположения сводится к тому, что по причииам, пока еще неизвестиым, в миидалиие под влияиием стрептококка пролиферируют такие иммуиологически компетеитиые клетки, которые у здорового человека были бы сразу устраиены. Если в кровь поступает большое число клеток, иаправлеииых против компоиеита x и еслн этот компоиент содержится в большом количестве имеиио в синовиальных оболочках суставов, то налицо условия для появления соответствующих снмптомов. Если вдобавок правильио допущение о том, что реакция между аитигеиом и компетеитиой клеткой приводит к локальному повреждеиию, которое в свою очередь сопровождается высвобождением иовых порций активиого аитигеиа, то мы получаем непосредствеиное объяснеиие цепиой реакцин, лежащей в основе острого ревматизма. Мы ие зиаем, верио ли это объясиеиие, и ие располагаем сведеииями о природе затрагиваемых ткаиевых антигеиов. Большиинство, вероятио, предпочтет теорию стрептококкового токсииа и откажется от иее лишь при условин получения убедительиых доказательств (в опытах по очистке аитигеиа). Необходимо подчеркиуть, что и стрептококковый токсии первой гипотезы и ткаиевой аитигеи второй — не что ииое, как продукты иаучной фаитазии и логических рассуждений. В эксперименте, одиако, нх никто еще ие получил; быть может, нх и не существует.

Персоиалу ннфекциоииых больииц хорошо зиакомо заболеваине, напомииающее ревматизм; изучеиие этого

заболевания может пролить свет на природу ревматизма. Речь идет о сывороточной болезни. Ребенок, которому ввели большую дозу дифтерийного антитоксина (практически это очищенный глобулин лошадиной сыворотки), начинает уже поправляться, как вдруг у него повышается температура, на коже проступает пятнистая сыпь, появляется боль в суставах. Возникновение этих симптомов сопровождается поступлением в кровь антител против лошадиного глобулина. Исходя из теории стрептококкового токсина, этому явлению дают такое же объяснение, как и ревматизму. Чужеродный глобулин отлагается в различных тканях, в том числе в коже, суставах и почках, и когда в крови появляются антитела, реагирующие с тканевыми антигенами, появляются клинические симптомы. Отличие от ревматизма состоит лишь в том, что местные симптомы при сывороточной болезни, несмотря на большие количества антигена, выражены гораздо слабее.

Прежде чем покончить с рассмотрением ревматизма, необходимо отметить, что были предприняты попытки объединить достоинства обеих гипотез на основе общей идеи; предполагается, что продукт стрептококкового происхождения соединяется с клеточным антигеном, производя нечто, стимулирующее клетки к биосинтезу антител. Антитела способны соединяться с тем же антигеном в его свободной форме. Однако это усложненное решение можно будет принять лишь в том случае, если будет доказано, что обе теории неприемлемы.

ПРИОБРЕТЕННАЯ ГЕМОЛИТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ

Это заболевание (или группа заболеваний) характеризуется массовым разрушением эритроцитов, приводящим к малокровию. Иногда оно наступает после явной бактериальной или вирусной инфекции, но чаще — после некоторого общего недомогания.

Именно с изучения приобретенной гемолитической анемии началось исследование аутоиммунных расстройств. Для ее изучения применимы и лабораторные методы, поскольку в первую очередь поражаются эритроциты. Описано много вариантов болезни, но мы

остановимся на самых типичных. Первым симптомом такой анемии служит выведение из организма желчных пигментов и пигментов крови, а также увеличение селезенки, в которой интенсивно разрушаются эритроциты. В крови обнаруживаются так называемые «неполные» антитела, которые обладают способностью агглютинировать эритроциты не только больного, но и большинства здоровых людей. Было проведено углубленное исследование эритроцитов, агглютинирующихся и неагглютинирующихся этими антителами; оказалось, что иногда сыворотка больных содержит антитела против одного из Rh-антигенов, чаще всего е, но бóльшая часть сывороток реагирует со структурами, общими для эритроцитов всех людей и потому никогда не выявляемыми при определении группы крови.

Специальные тесты позволили доказать, что циркулирующие в крови эритроциты частично покрыты антителами. Эти антитела, конечно, глобулины, и выявить их можно при помощи антисыворотки, полученной путем иммунизации кролика гамма-глобулином человека. В случае положительного ответа наступает агглютинация эритроцитов — положительная проба Кумбса. Считают, что в патогенезе гемолитической анемии главную роль играет этот покров из антител, который приводит к распаду эритроцитов. В норме антител против собственных эритроцитов не бывает, это — «запрещенные» антитела, синтезируемые «запрещенным» клоном.

Приобретенная гемолитическая анемия — ключ к пониманию иммунологических процессов, которые, кстати говоря, едва ли объяснимы с точки зрения классических инструктивных теорий. Здесь нет недоступного антигена — миллиарды эритроцитов со всеми своими антигенами появляются и гибнут каждый день. Болезнетворные антитела не стимулируются каким-то особенным антигеном собственных эритроцитов и не направлены против него. Антитела одинаково активны в отношении эритроцитов большинства людей в опытах как in vitro, так и in vivo; в последнем случае это выявляют с помощью клеток, меченных радиоактивным хромом. Особенно примечательно, что такие антитела никогда не образуются в ответ на введение эритроцитов при обычном перели-

вании крови. Следовательно, речь идет о какой-то универсальной структуре, присущей всем людям или, точнее, всем, за исключением нескольких особых семей с редкой аномалией, обозначаемой обычно — D — / — D —. Ясно, что это одно из тех антител, образование которых в эмбриональном периоде в первую очередь подавляется в процессе «самораспознавания».

Согласно клонально-селекционной теории, в основе приобретенной гемолитической анемии лежит появление запрещенного клона мезенхимных клеток, который подавляется регуляторным (гомеостатическим) механизмом. При анализе этой гипотезы возникает несколько новых проблем. Если мог возникнуть запрещенный клон против А, то могли бы возникнуть и клоны против Б, В, Г и т. д. Мы предполагаем, что легко доступные антигены при этом не подавляют и не разрушают соответствующий запрещенный клон, а стимулируют его пролиферацию. Почему же мы находим тогда при анемии чаще всего один тип патологических антител? Пожалуй, вполне удовлетворительный ответ дать пока невозможно, но не исключено, что в конце концов это как-то связано с функцией самой селезенки. При гемолитической анемии селезенка увеличена, и иногда после удаления этого органа болезнь излечивается. При гистологическом исследовании удаленной селезенки обнаруживают активный фагоцитоз эритроцитов макрофагами. Разумно приписать это действию антител, окутывающих эритроцит, но тем не менее нелишне напомнить, что известен случай приобретенной гемолитической анемии у мальчика с врожденной агаммаглобулинемией. Его вылечили, удалив селезенку, в которой был обнаружен интенсивный фагоцитоз эритроцитов. Этот случай — почти единственное доказательство того, что макрофаги способны специфически реагировать с индивидуальными антигенными структурами.

Чтобы объяснить эти факты, нашу гипотезу следует дополнить, допустив, что: 1) размножение клона и синтез антител идет лишь в селезенке или 2) для стимуляции клона требуется частичное разрушение антигенной структуры, которое осуществляется только в селезенке. Это означает, что нарушение гомеостаза не носит общего

характера; оно распространяется только на функцию селезенки. Есть довольно веские основания для проведения аналогии между тем, что происходит в селезенке при приобретенной гемолитической анемии и процессом, протекающим в миндалинах при остром ревматизме.

СИСТЕМНАЯ ЭРИТЕМАТОЗНАЯ ВОЛЧАНКА

Лишь врачи, вероятно, знают об этой довольно редкой болезни, поражающей обычно женщин и рано или поздно приводящей к смерти. Эритематозную волчанку называют «системной» потому, что характерная сыпь на лице сопровождается поражениями, локализующимися в различных системах организма, в частности поражением суставов и почек.

Мы считаем уместным упомянуть здесь о системной эритематозной волчанке лишь потому, что она представляет собой аутоиммунную болезнь, вызванную преимущественно теми иммунологически активными «запрещенными» клонами, которые направлены против наиболее существенной части клетки — против ДНК ядра. Практически почти ничего не известно о том, как развивается это заболевание; несомненно, здесь замешаны генетические факторы, и создается впечатление, что у большинства таких больных существует предрасположение и достаточно незначительной инфекции, чтобы включился механизм, приводящий к развитию системной эритематозной волчанки. В поздней стадии болезни развиваются такие симптомы, а в крови (лабораторными методами) выявляются такие изменения, что остается заключить: в организме размножилось и продуцирует антитела множество запрещенных клонов.

Кровь больного волчанкой представляет исключительный интерес для иммунолога. В ней резко повышено содержание гамма-глобулина, и она дает иммунологические реакции с самыми разнообразными компонентами организма. Некоторые врачи избегают связывать эти реакции с антителами; это следует рассматривать просто как предрассудок. Реактивные глобулины при системной эритематозной волчанке — не что иное, как антитела,

хотя бы уже потому, что они соответствуют разнообразным структурам клеточного ядра. Прежде всего нужно упомянуть об антителе, которое вызывает легко выявляемое под микроскопом разрушение ядра. Клетки, поглотившие такие поврежденные ядра, принято называть LE-клетками; их появление служит важным диагностическим признаком данного и некоторых других подобных заболеваний. Известен еще ряд антител, но мы остановимся только на антителах к ДНК[1]. Любому биологу известно, что дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК) — это главная составная часть всего живого (исключение составляют мелкие вирусы). В ней заключена генетическая информация клетки; ДНК служит основным компонентом вещества хромосом. Правильно, пожалуй, сказать, что между ДНК столь различных организмов, как человек и бактерия, не существует химических различий, которые можно было бы установить иммунологическим путем. Единственную «отличающуюся» ДНК отыскали в группе бактериальных вирусов, и весьма примечателен тот факт, что единственное антитело против ДНК получено у нормального животного как раз против этого необычного типа ДНК.

В организме идет непрекращающийся распад клеток и ядер, и на различных стадиях этого процесса (например, в зародышевых центрах лимфатических узлов) освобождается ДНК. Если по каким-то причинам ослабляется вето, которое в здоровом организме наложено на возникновение клеток и антител, способных иммунологически реагировать с обычными компонентами тела, и имеется клон, способный взаимодействовать с обломками ядер, содержащими ДНК, то этого «антигена» окажется более чем достаточно, чтобы началась пролиферация и выброс антител. Наиболее вероятное объяснение патогенеза эритематозной волчанки состоит

---

[1] Вопрос о способности нуклеиновых кислот служить антигенами остается спорным. Возможно, что в денатурированном виде они иногда способны вызывать образование антител; некоторым авторам удалось получить антитела, специфичные в отношении нуклеопротеидов. Поэтому, как бы ни решался вопрос об антигенных свойствах чистой ДНК, это не имеет большого значения для рассуждений о патогенезе волчанки.— *Прим. ред.*

в том, что по причинам, в основном генетическим, появляются клоны клеток, направленные против многих структур хозяина. И затем начинается то, что можно образно охарактеризовать как затяжную гражданскую войну в организме. Повреждения, наносимые запрещенными клетками и антителами, можно временно ослабить, применив кортикостероиды; есть основания приписать случаи самопроизвольного излечения действию гормонов, пускаемых в ход самим организмом.

Системная эритематозная волчанка представляет большой интерес для медиков, которые за последнее десятилетие посвятили ей многие сотни работ. Нас интересует главным образом то, что здесь создаются благоприятные условия для размножения запрещенных клонов и образования антител, направленных против структур, общих для всех клеток любого животного. Следовательно, неспособность клетки реагировать против своих собственных составных частей — отнюдь не врожденное качество. И это, пожалуй, сильнейший аргумент в пользу клонально-селекционной теории. Образование антител против ДНК, а стало быть, и против любого компонента организма принципиально возможно, но каждый здоровый человек и животное располагает регуляторным (гомеостатическим) механизмом, обеспечивающим исключение всех таких структур сразу после их появления.

Это краткое и поверхностное обсуждение аутоиммунных заболеваний стоило бы заключить указанием на то, что для всех этих состояний характерно такое изменение иммунологически компетентных клеток, благодаря которому они становятся нечувствительными к действию обычного регуляторного механизма. В настоящее время необходимую основу для обобщений может дать лишь теория, сформулированная, как и клонально-селекционная теория, обязательно с учетом динамики популяции клеток в организме. «Инструктивная» теория при объяснении явлений аутоиммунитета обязана объяснить следующее: 1) неантигенность собственных компонентов организма, 2) возможность нарушения этой неантигенности и 3) природу гомеостатического механизма, препятствующего такому нарушению.

* *
*

13. Дальнейшие задачи

Иммунология до сих пор не стала еще неотъемлемой частью общей биологии, и, вероятно, наивно даже думать о такой интеграции, пока мы не добились более тонкого, чем теперь, понимания проблем в ряде важных областей биологии. Тем не менее отнюдь не кажется неуместным закончить книгу, подобную этой, некоторыми сугубо субъективными соображениями относительно того, какую роль сыграет иммунология в будущем постепенном формировании динамичного целостного представления о биологии и, наоборот, каковы перспективы трактовки иммунологических проблем исходя из общебиологических концепций.

В гл. 1 мы приняли за исходную позицию утверждение, что всякий многоклеточный организм вынужден защищаться от патогенных микроорганизмов и что иммунитет, возникающий в ответ на инфекцию у высших позвоночных и человека, несомненно, способствует выживанию. Быть может, дело обстоит весьма просто, но когда пытаешься сопоставить защиту от заразной болезни с различными явлениями, относящимися к самораспознаванию, которым, собственно, и посвящена почти вся эта книга, сталкиваешься с серьезными трудностя-

ми. Нет никаких особых оснований к тому, чтобы эволюция защиты от инфекции неизбежно приводила к созданию тонкого самораспознающего механизма.

Об иммунитете у беспозвоночных известно весьма мало; мы знаем только, что они не вырабатывают антител и что по крайней мере на стадии личинки, возможны пересадки трансплантатов от в общем сходных организмов отдельных видов. Отсюда вытекает, что сложный механизм, о котором мы говорили, появляется, очевидно, на относительно поздних стадиях эволюционного развития, в частности, у позвоночных. По этой и ряду других причин биолог ищет иной подход к эволюции иммунитета, исходя из идеи, что самораспознавание в широком смысле слова первично, а противоинфекционный иммунитет — нечто такое, что добавляется позже. Этот путь неизбежно заведет нас в глухие дебри, но, быть может, игра стоит свеч.

Общеизвестно, что мутации поставляют сырье для эволюции. Но прежде чем любая мутация даст что-нибудь ценное для выживания вида, должен осуществиться очень сложный процесс. Вредные мутации и другие нарушения в генетическом аппарате зародышевых клеток должны быстро элиминироваться. Необходимо подчеркнуть, что такая «ошибка» возможна при любом удвоении генетического аппарата любой клетки. Несомненно, некоторые генетические системы в большей степени подвержены ошибкам, чем другие, но имеются достаточно убедительные доказательства того, что вероятность ошибки при воспроизведении в любом данном генетическом локусе составляет 10^{-5}—10^{-7}. Это вносит важное дополнительное требование в отношении процессов, поддерживающих целостность большого многоклеточного организма, например организма человека, в котором постоянно воспроизводится, вероятно, более 10^{14} клеток, в том числе и такие недолгоживущие, как лимфоциты. Каждый день, вероятно, возникает много миллионов ошибок (мутаций), и сложные многоклеточные животные не смогли бы развиться, если бы не существовало какого-то способа противостоять этим мутациям.

Как я уже когда-то писал, наиболее рациональное объяснение рака сводится к тому, что в основе его раз-

вития лежит соматическая мутация или равноценный ей процесс, порождающий клоны клеток, возможности которых в отношении выживаемости превышают то, что еще может быть отрегулировано целостным организмом.

Если вероятность мутации в любом данном направлении составляет величину порядка 10^{-6}, то ткань, в которой такая мутация произошла, будет функционировать нормально, пока не появится мутация, которая, понизив чувствительность клетки к обычным регуляторным механизмам, не позволит такой клетке размножаться более интенсивно, чем ее соседи. Наиболее удовлетворительное объяснение роли возраста, при котором чаще возникает рак, состоит в том, что злокачественные изменения появляются в результате ряда мутаций в поколениях данной клетки, причем каждая мутация должна способствовать усилению пролиферации [1].

Мутации эти в общем нельзя проследить клинически, но они накапливаются с возрастом и потому приводят к постепенному понижению эффективности функций организма. Любую сомато-мутационную теорию старения необходимо сначала подробно разработать и проверить экспериментально прежде, чем ее можно будет принять; а с другой стороны, о какой иной теории старения может идти речь? Едва ли не самым убедительным аргументом в ее пользу является эксперимент по облучению мышей относительно малыми дозами. Продолжительность жизни животных значительно уменьшилась, но серьезных патологических изменений после смерти найдено не было. Все это обсуждается здесь для того, чтобы оправдать допущение, согласно которому соматическая мутация в долгоживущем животном — важный фактор выживаемости.

[1] Следует учитывать ие только увеличеиие с возрастом числа мутаитов среди клеток миогоклеточиого оргаиизма, ио и то, что прекращеиие роста ведет к умеиьшеиию потребиости в пище. Избыток питательиых веществ теперь используют очаги злокачествеииого роста, которые могли заложиться давио. Следует также иметь в виду общее ослаблеиие оргаиизма с возрастом, ослаблеиие коитролирующей роли нервиой системы, эидокрииных желез и т. п., что, возможио, способствует активации очагов злокачествениого роста.— *Прим. ред.*

Частным случаем распространенной сейчас концепции является утверждение, что любая мутация, дающая измеримый эффект, приводит на некоторой стадии к синтезу белка, структура которого отличается от нормального. Объясняется это тем, что всякое изменение генетической информации, закодированной в ДНК хромосом, переносится через РНК на белок (обычно это фермент). Такова первая стадия в проявлении любого фенотипического эффекта. Замещение одного или более аминокислотных остатков в белке позволяет, по крайней мере в принципе, дифференцировать его иммунологическими методами от исходной формы. Это подводит нас к нашей гипотезе, что организм располагает средствами для распознавания потенциально опасных соматических мутаций и что это лежит в основе эволюции иммунологических функций позвоночных.

Для подтверждения такой эволюционной гипотезы мы, по возможности, должны: 1) показать, что соматическая мутация препятствует или может препятствовать выживанию; 2) доказать, что предполагаемый механизм способен предотвращать или уменьшать ее вредное действие; 3) указать, какие эксперименты следует поставить, чтобы подтвердить или опровергнуть данную гипотезу.

Мы уже упоминали, что соматическая мутация, приводящая к раку, уменьшает шансы на выживание; учитывая это, можно заняться вторым и третьим пунктами.

Не приходится сомневаться в том, что злокачественные опухоли человека отличаются широкой вариабельностью как по степени злокачественности, так и по способности к обратному развитию. Известны случаи, пусть редкие, когда рак, подтвержденный гистологически, при продолжительном клиническом лечении регрессировал. Гораздо чаще обычными хирургическими методами и лучевой терапией удавалось приостановить развитие процесса на 5 лет и более; этого бы не произошло, если бы непременным условием излечения было уничтожение (или удаление) всех раковых клеток до единой. Очевидно, организм в известной мере может бороться с развитием опухоли. Сообщалось, что при изучении гистологических препаратов раковых опухолей желудка, удален-

ных при операции, удалось установить положительную корреляцию между интенсивностью лимфоцитарной реакции и продолжительностью жизни больного после операции. Это лишь намек, но он делает реальной возможность того, что иногда спонтанная опухоль вызывает со стороны организма реакцию по типу трансплантационного иммунитета. Данные, касающиеся экспериментальных опухолей, сюда не вполне подходят, но ведь несомненно, что спонтанную опухоль можно пассировать лишь на изогенных особях; в противном случае трансплантированная опухоль рассасывается под влиянием иммунологической реакции.

Единственный другой тип клинически проявляющихся соматических мутаций — это мутации, происходящие на сравнительно ранних стадиях эмбрионального развития. Из проведенного нами выше обсуждения иммунологической толерантности, возникающей в эмбриональном периоде, следует, что при этом типе соматической мутации не приходится ожидать развития иммунологических защитных механизмов. Непролиферирующие соматические мутации у взрослых, по-видимому, довольно часты, и к их рассмотрению, быть может, удалось бы подойти с иммунологических позиций, но возможность эту никогда никто не исследовал. Есть, однако, основания утверждать, что по имеющимся данным иммунологическая реакция способна противостоять вредоносным эффектам соматических мутаций.

Гипотеза, которая ничего не предсказывает и не зовет к экспериментам, научно бесплодна. Если соматические мутации постоянно происходят, то можно ожидать, особенно у старых особей, появления небольших количеств антител, направленных против наиболее часто мутирующих структур. Чтобы узнать, какие соматические мутации особенно часто встречаются, существует лишь один путь — принять, что соматические мутации вызывают такие же изменения, какие порождаются мутациями в половых клетках. Удобно проверить это на группах крови. Можно предположить, что у субъекта, охарактеризованного генетически в отношении, допустим, восьми различных систем групп крови, происходит соматическая мутация в стволовых клетках эритро-

идного ряда; появляется небольшое количество мутантных клеток, причем некоторые из них окажутся принадлежащими к типу, чуждому для хозяина. Это можно обнаружить либо по спонтанному появлению в сыворотке необычных изоагглютининов, либо, что вероятнее, по избирательному ответу на определенный антиген, введенный в небольшом количестве с чужеродной кровью. Некоторые ориентировочные опыты, проделанные в этом направлении в Австралии, до сих пор не дали положительного результата. Это, конечно, лишь предположение, но если об указанной возможности не забывать, то это может помочь в объяснении существования какого-нибудь необычного антитела или какой-либо клинической реакции.

Итак, если исходить из упомянутых выше трех критериев, наша гипотеза имеет право на существование, а с накоплением знаний относительно природы и типов соматических мутаций должны появиться и новые возможности ее проверки. Существуют, однако, некоторые дополнительные требования, предъявляемые по крайней мере к тем гипотезам, которые опираются на данные эволюции. Мало проку постулировать какое-нибудь полезное для выживания качество — в нашем случае это способность распознавать химическое отличие «своего» от «чужого», — если это качество нельзя логически вывести из некоего более общего и примитивного свойства организма.

Совсем недавно получен ряд данных, свидетельствующих о том, что иммунологическое распознавание является производным тех процессов, посредством которых в организме достигается сохранение характерного морфологического и функционального единства. В самом общем виде это качество должно быть связано с обменом «информацией» между клетками. Клетка, по-видимому, способна «узнать», вступила ли другая клетка в контакт с ней, а иногда даже «определить», относится ли соседняя клетка к тому же типу, что и она сама, или нет. Для того чтобы объяснить функциональную и морфологическую регенерацию, происходящую на месте травмы, приходится постулировать существование довольно тонкой системы эффекторных и рецепторных

структур, последовательного ряда стимуляций и регулирующих систем, функционирующих по принципу обратной связи. Существование эффекторных и рецепторных структур как факторов морфогенеза еще много лет назад предположил Вейсс; по его мнению, они взаимодействуют подобно антигену с антителом. Вот перед нами и потенциальная основа для развития у лимфоцитов специальной функции распознавания.

Одним из препятствий на этом пути было общераспространенное мнение о недолговечности иммунологически компетентных клеток, которые, блуждая по организму, хотя и накапливаются в различных участках тела, но не играют никакой морфологической роли и даже в ходе эмбрионального развития возникают независимо от морфогенетически активных клеток. Это требует слишком специального обсуждения, но стоит отметить, что в настоящее время дебатируется вопрос о том, что лимфоидные клетки, несущие иммунологические функции, представляют собой производное эпителия кишечного типа, а не первичных мезенхимных клеток. Первичные клетки тимуса, миндалин и специализированной «миндалины» в слепом выросте клоаки у птиц (так называемая фабрициева сумка) имеют эпителиальное происхождение, и некоторые гистологи теперь утверждают, что появляющиеся позже лимфоциты — это потомки указанных эпителиальных клеток.

Все это, однако, чисто спекулятивные рассуждения, и на первый взгляд просто наивно пытаться истолковывать иммунологию, основываясь на эмбриональной дифференцировке и морфогенезе, о которых мы знаем так мало. Однако обмен информацией между различными областями биологии необходим, и потому гипотеза, перекидывающая мост между эмбриональной дифференцировкой, морфогенезом и иммунологическим распознаванием, быть может, принесет пользу в решении и той и другой проблемы.

Пока мысль о том, что иммунологическое распознавание возникло и осталось частью регуляторной системы, поддерживающей структурную и функциональную целостность организма,— только гипотеза, но гипотеза эта согласуется с духом всей современной иммунологии,

и это заставляет поверить в нее. Сейчас на повестке дня стоит вопрос углубленного изучения клеточных основ иммунитета, причем иммунологический поиск целесообразно вести не только на обычных лабораторных млекопитающих. Наука далеко не всегда выигрывает от того, что биологические исследования субсидируются почти исключительно из средств, предназначенных для работ по медицине и сельскому хозяйству. Биологические исследования дают и будут давать необъятный простор уму и изобретательности для достижения новых успехов, простор для интеллекта, и особенно в мире, о котором можно мечтать, в мире, процветающем без войн, в мире, где разрешены проблемы инфекционных болезней, плохого питания и перенаселенности. Отрешившись от предрассудка, будто биология нужна лишь для борьбы с болезнями, можно будет привлечь новые иммунологические идеи для расшифровки процессов, обеспечивающих целостность организма. Этот путь приведет нас, наверное, к более глубокому пониманию клинических проблем, проблем, при изучении которых родились когда-то и термин «иммунитет», и сама наша наука. Заразные болезни побеждены, но бесконечно интересно разобраться в причинах и сути этой победы.

ЛИТЕРАТУРА

Приводим весьма краткий перечень последних работ по иммунологии, в которых читатель найдет подробную библиографию. В конце списка помещено несколько важных статей по теориям иммунитета.

Книги по общим вопросам иммунологии:

Главы в кн. J. Dubos, Bacterial and Mycotic Diseases of Man (Lippincott, Philadelphia, ed. 3, 1958).

W. C. Boyd, Fundamentals of Immunology (Interscience, New York, ed. 3, 1956).

Topley and Wilson's Principles of Bacteriology and Immunity (Edward Arnold, London, ed. 4 by G. S. Wilson and A. A. Miles, 1955).

Книги по специальным вопросам:

R. R. Race and R. Sanger, Blood Groups in Man (Blackwell, Oxford, ed. 3, 1958).

M. F. A. Woodruff, The Transplantation of Tissues and Organs (Thomas, Springfield, Ill., 1960).

H. S. Lawrence, ed., Cellular and Humoral Aspects of the Hypersensitive State (Hoeber, New York, 1959).

F. M. Burnet, The Clonal Selection Theory of Acquired Immunity (Vanderbilt University Press, Nashville, Tenn.; Cambridge University Press, Cambridge, England, 1959).

Статьи по теориям иммунитета:

L. Pauling, «A theory of the structure and process of formation of antibodies», J. Am. Chem. Soc., 62, 2643 (1940).

N. K. Jerne, «The natural selection theory of antibody formation», Proc. Nat. Acad. Sci., 41 (1955), 849.

D. W. Talmage, «Immunological specificity», Science, **129** (1959), 1643.

J. Lederberg, «Genes and antibodies», Science, **129** (1959), 1669.

F. M. Burnet, «The mechanism of immunity», Scientific American, **204** (1961), no. 1, p. 58.

ОГЛАВЛЕНИЕ

* * *

Ф. Бернет

ЦЕЛОСТНОСТЬ ОРГАНИЗМА И ИММУНИТЕТ

Редактор *Е. А. Яновская*
Художник *Л. Г. Ларский*. Художественный редактор *Н. В. Зотова*.
Технический редактор *Е. С. Потапенкова*. Корректор *О. К. Румянцева*.
Сдано в производство 26/II — 1964 г. Подписано к печати 18/V — 1964 г.
Бумага $84\times108^{1}/_{32}$=2,9 бум. л. 9,4 печ. л. Уч.-изд. л. 8,9. Изд. № 4/2188
Цена 62 коп. Зак. 157. (Темплан 1964 г. Изд-ва ИЛ пор. № 111)

ИЗДАТЕЛЬСТВО «М И Р»
Москва, 1-й Рижский пер., 2

Московская типография № 20 «Главполиграфпрома» Государственного комитета Совета Министров СССР по печати. Москва, 1-й Рижский пер., 2

62 коп.